

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15415

研究課題名(和文) ウェアラブルデバイスを用いたパーキンソン病早期診断マーカーの検討

研究課題名(英文) Study of cardiac parasympathetic dysfunction by using wearable devices in Parkinson's disease

研究代表者

鈴木 将史 (Suzuki, Masashi)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50815462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病では早期より自律神経障害が起こり、心拍変動(脈拍の変化)が低下する可能性が示されている。本研究ではウェアラブルデバイスを用いてパーキンソン病患者の心拍変動を長時間に渡り記録し、活動状態と合わせて解析を行った。パーキンソン病患者では健常人と比較し心拍変動のパラメーターが有意に低下することが示され、ウェアラブルデバイスを用いて自律神経障害を検出できる可能性が示された。また長時間記録と活動状態の解析により、自律神経障害を検出に適した心拍変動パラメーターやタイミングの同定をすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではウェアラブルデバイスを用いてパーキンソン病患者の長時間心拍変動と活動状態を記録した。これにより自律神経障害の検出に適した心拍変動パラメーターやタイミングの同定し、パーキンソン病の自律神経障害の病態解明を進めることができた。またウェアラブルデバイスを用いて、パーキンソン病の自律神経障害を検出可能なことを示すことができた。今後はウェアラブルデバイスから得られるデータを利用し、パーキンソン病を含む自律神経障害を来す疾患を早期にスクリーニングが可能となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In Parkinson's disease, autonomic dysfunction may occur from an early stage, and parameters of HRV (heart rate variability) may be reduced. In this study, we used a wearable device for recording the HRV of patients with Parkinson's disease over a long time, and analyzed parameters of HRV together with the activity status. Patients with Parkinson's disease showed significantly reduced parameters of HRV compared with healthy subjects. This result indicate the possibility of detecting autonomic dysfunction using a wearable device. In addition, we could identify parameters of HRV and timing more suitable for detecting autonomic dysfunction by long time recording and analysis of activity status.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 ウェアラブルデバイス 心拍変動 自律神経機能 早期診断マーカー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) において便秘や睡眠障害、嗅覚障害などの非運動症状は運動症状が出現する以前より起こることが知られているが、確立された早期診断マーカーはない。これまで我々は心拍の解析を行い、PD では CVR-R などの心臓副交感神経パラメーターが早期より低下することを報告した。しかしながら心臓副交感神経パラメーターは PD で有意に低下しているものの、再現性が低く診断のマーカー、鑑別検査として臨床応用するには不十分であった。

### 2. 研究の目的

心臓副交感神経パラメーターが診断のマーカー、鑑別検査として臨床応用するには不十分であるのは、自律神経機能が被験者の状態により変動するため、短時間記録では心臓副交感神経パラメーター変動全体を捉えていないことが原因と考えられた。本研究ではウェアラブルデバイスを用いることにより、長時間の心拍変動と同時に被験者の活動状態の記録を行った。長時間の心拍変動と被験者の活動状態を併せて解析することで、既存の自律神経機能検査でえられる指標よりも、再現性が高く PD の早期スクリーニング、鑑別に有用な指標の同定を行った。

### 3. 研究の方法

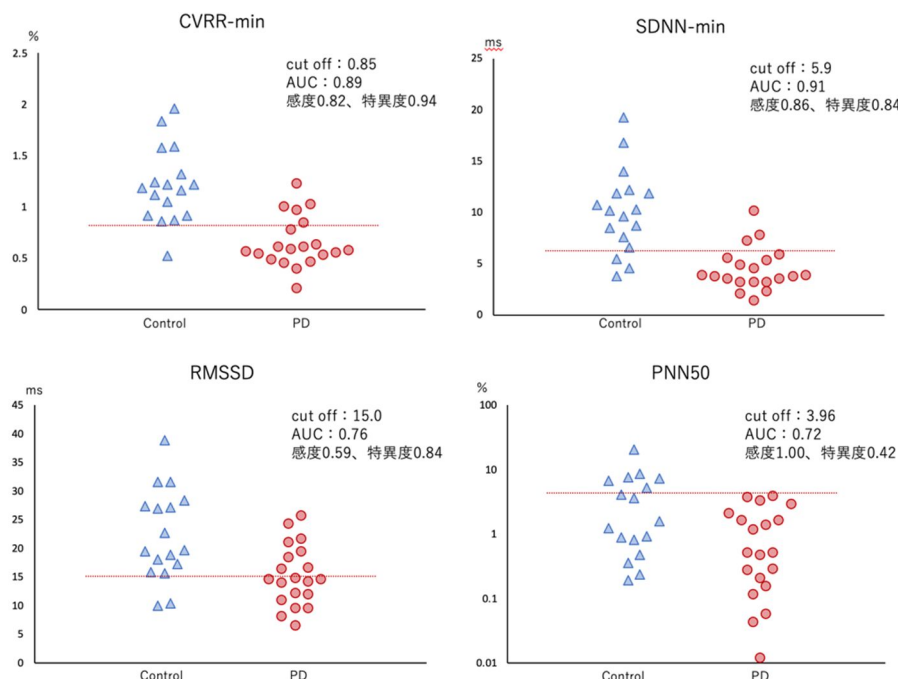
PD 症例とコントロール症例にウェアラブルデバイス POLAR V800 HR (®Polar Electro) を装着し、およそ 1 日の心拍変動および活動状態のデータを取得した。得られた心拍変動から CVR-R を含む複数の心臓副交感神経パラメーターを計算し、PD 症例とコントロール症例比較を行った。具体的には短時間の心臓副交感神経パラメーターとして CVR-R、SDNN を、長時間の心拍変動パラメーターとして RMSSD や PNN50 などの評価を行った (1)。また短時間の心臓副交感神経パラメーター (CVR-R、SDNN) に関しては、活動状態を含めた評価も行った (2)。さらに立位や歩行等に分類した活動状態の評価も行い、活動状態から 1 日あたりの運動強度 METs (kcal/体重 kg/時間 h/1.05) を計算し PD 症例とコントロール症例での比較や、心臓副交感神経パラメーターの関連についての検討を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 心臓副交感神経パラメーターについて

ウェアラブルデバイスを用いた心拍変動のデータを用いた場合においても CVR-R、SDNN、RMSSD、PNN50 といった心臓副交感神経パラメーターすべて PD において、コントロールと比較し有意に低下していることが示された (図 1 CVR-R:  $1.15 \pm 0.35$  vs  $0.66 \pm 0.23$ ,  $p < 0.0001$ , SDNN:  $9.55 \pm 4.00$  vs  $4.52 \pm 2.00$ ,  $p < 0.0001$ , RMSSD:  $22.1 \pm 7.5$  vs  $15.6 \pm 5.2$ ,  $p = 0.0030$ , PNN50:  $4.03 \pm 4.86$  vs  $1.32 \pm 1.39$ ,  $p = 0.015$ )。さらに ROC 解析により AUC や鑑別に適した cut off 値を検討したところ、RMSSD や PNN50 といった長時間の心拍変動よりも、CVR-R や SDNN 等の短時間パラメーターが最小値となった部位を検出することが、鑑別に優れていることが示された (CVR-R: AUC 0.89、感度 0.82、特異度 0.94、SDNN: AUC 0.91、感度 0.86、特異度 0.84、RMSSD: AUC 0.76、感度 0.59、特異度 0.84、PNN50: AUC 0.72、感度 1.00、特異度 0.42)。

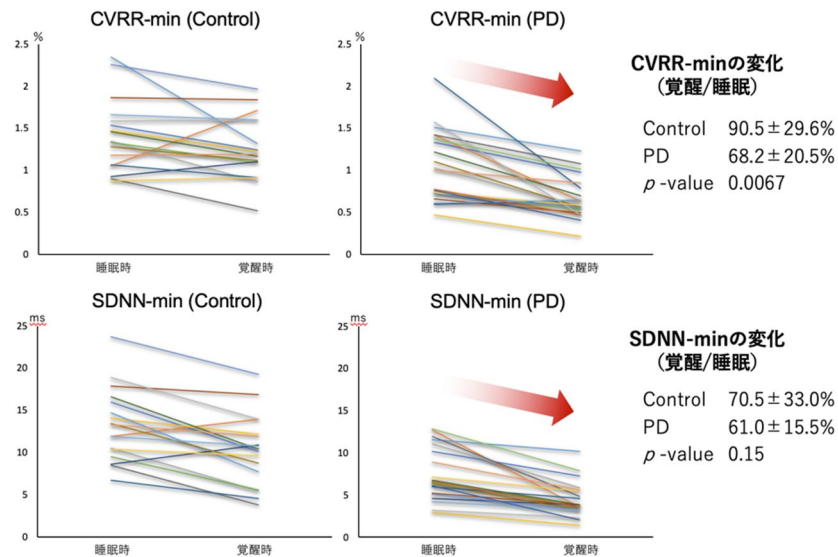
図 1



## 2) 活動状態を含めた評価について

CVR-R や SDNN 等の短時間パターメーターが心臓副交感神経障害の検出に優れていることが分かったため、CVR-R と SDNN については活動状態を含めた評価を行った。具体的には、安静(睡眠)時と覚醒時におけるパラメーターの変化を検討した。CVR-R、SDNN のパラメーターは、PD 症例とコントロールのいずれも安静時よりも覚醒時に低い値を示す傾向があった。安静(睡眠)時から覚醒時にかけての各パラメーターの変化率を比較すると、CVR-R の変化率は PD 症例において有意に大きいことが示された(図2  $90.5 \pm 29.6\%$  vs  $68.2 \pm 20.5\%$ ,  $p=0.0067$ )。SDNN は有意ではないものの PD 症例において変化率が大きい傾向であった(図2  $70.5 \pm 33.0\%$  vs  $61.0 \pm 15.5\%$ ,  $p=0.15$ )。この結果は、一部の心臓副交感神経パラメーターの低下は、安静時よりも覚醒時(副交感神経機能が抑制されたとき)により検出しやすい可能性が示しているものと考えられた。

図 2



## (3) 運動強度 METs について

運動強度 METs は、PD においてコントロールと比較して有意に低下していることが示された(図3  $0.26 \pm 0.13$  vs  $0.14 \pm 0.09$ ,  $p=0.0004$ )。ROC 解析では、運動強度 METs においても CVR-R や SDNN に近い AUC が算出され、既存のウェアラブルデバイスを用いたデータでも PD の運動量低下が捉えることができる可能性が示された。また相関分析を行ったところ PD において運動強度 METs と CVR-R や SDNN の間には有意な相関は認めなかった(図4)。この結果は、PD において運動強度 METs と心臓副交感神経パラメーターはそれぞれ独立して低下してくることを示しているものと考えられた。単一のウェアラブルデバイスから得られる運動強度 METs と心臓副交感神経パラメーターを組み合わせることが、より優れた PD 鑑別の指標になる可能性があると考えられた。

図 3

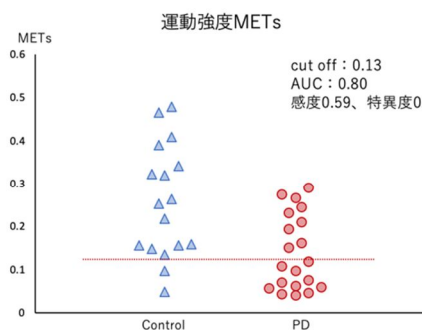
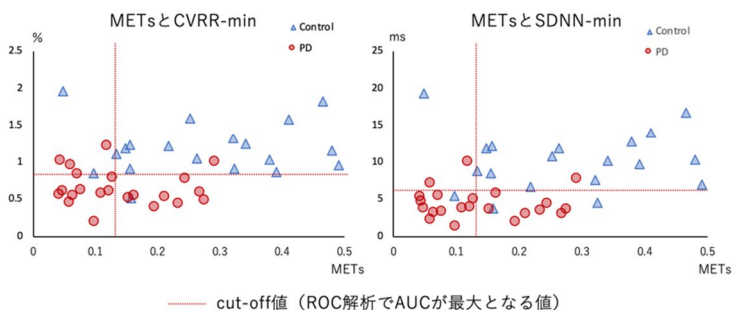


図 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masashi Suzuki, Tomohiko Nakamura, Masaaki Hirayama, Miki Ueda, Eriko Imai, Yumiko Harada & Masahisa Katsuno	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between cardiac parasympathetic dysfunction and the anteroposterior diameter of the medulla oblongata in multiple system atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Autonomic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10286-020-00675-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木将史、中村友彦、原田祐三子、今井絵里子、平山正昭、勝野雅央
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いたパーキンソン病の心臓副交感神経障害の検出
3. 学会等名 第60回日本神経学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木将史、中村友彦、原田祐三子、今井絵里子、平山正昭、勝野雅央
2. 発表標題 ウェアラブルデバイスを用いたパーキンソン病の心臓副交感神経障害の検出
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----