

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08570

研究課題名（和文）心不全および致死性不整脈に対する遠隔治療指針開発のための基盤研究

研究課題名（英文）Research on development of remote medicine against heart failure and lethal arrhythmias

研究代表者

野田 崇（Noda, Takashi）

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：10443508

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：心不全および致死性不整脈に対する遠隔治療指針開発のため、植込みデバイスを有する心不全患者の遠隔モニタリングから得られた生体データをもとに、心不全増悪因子、致死性不整脈発生関連因子の同定および本邦の心不全患者での致死性不整脈発生頻度および背景因子による致死性不整脈発生のリスク層別化を目的とし、研究を行った。生体データをもとにインバリエント分析を用いた致死性不整脈発生予測のアルゴリズムの開発を行うと同時に、患者データを用いて致死性不整脈発生のリスクの検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究期間において、植込みデバイスを有する心不全患者の遠隔モニタリングから得られた生体データをもとに、心不全増悪因子、致死性不整脈発生関連因子の同定および、本邦の心不全患者での、致死性不整脈発生頻度および背景因子による致死性不整脈発生のリスク層別化を目的研究を行ったが、主に に関してNippon Storm試験のサブ解析の結果など多数の学会および論文として発表し、致死性不整脈発生頻度および背景因子による致死性不整脈発生のリスク層別化にかかわる基盤データを提示できたことから、一定の研究成果を上げることが可能であった。

研究成果の概要（英文）：In order to develop algorithms of remote therapy against heart failure and fatal arrhythmias based on biological data obtained from remote monitoring of heart failure patients with an implantable electronic device, we tried to develop an algorithm for predicting fatal arrhythmias using invariant analysis based on biological data of an implantable device. We also conducted studies regarding the risk stratification of fatal arrhythmias by background factors using patient cohort data during the study period.

研究分野：不整脈および心不全診療

キーワード：突然死 植込み型除細動器 心不全 予測 遠隔医療

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患での死因として、致死性不整脈発生にともなう突然死がある。過去の報告では、心不全患者において不整脈が発生しやすく、その死因に突然死が多いことが、知られていた (Lancet. 1999; 353: 2001-2007.)。また主に心不全患者を対象としたランダム化試験においては、植込み型除細動器(ICD)がその予防に効果をあげ、現在の医療として確立されている。

一方で機器自身が高額であり、その適応決定については、慎重になされるべきである。ICDの適応に関しては欧米のデータが基本となっており、ICD適応の基礎心疾患が本邦では非虚血性心疾患が多く、欧米とは大きく異なるが(Circ J 2013; 77: 249 - 274.)、本邦での心不全患者での致死性不整脈発生のリスクに関するデータは、ほとんどなかった。そのため、欧米と基礎心疾患や患者背景の異なる日本独自の致死性不整脈のリスク層別化についてのデータが必要であった。

近年、ICDなどの植込み型ショックデバイスでは、患者が自宅にいながら、経時的で多様な生体情報のモニタリングが可能な遠隔モニタリングシステムが利用できる。これらのデータをもとに不整脈や心不全の発生が予見できれば、適切に介入することで、不整脈の発生抑制のみならず心不全での入院の減少が可能となり医療費の削減につながると考えられた。

本研究では、植込み型ショックデバイスを有する心不全患者の、本邦独自の致死性不整脈発生のリスク層別化および遠隔モニタリングから得られた生体データをもとに、致死性不整脈の発生および心不全を予測するアルゴリズムの開発を通して、遠隔治療指針策定のための基盤づくりを目的とした。

2. 研究の目的

本研究では、(1)植込みデバイスを有する心不全患者の遠隔モニタリングから得られた生体データをもとに、心不全増悪因子、致死性不整脈発生関連因子の同定および、(2)本邦の心不全患者での、致死性不整脈発生頻度および背景因子による致死性不整脈発生のリスク層別化を目的とした。

3. 研究の方法

(1)遠隔モニタリングによる生体データをもとにした、心不全増悪因子および致死性不整脈発生関連因子の同定

デバイスから得られる経時的な生体データも多種多様であり、それらを組み合わせることで、より精度の高い致死性不整脈発生関連因子の同定が可能と考えられた。そこで、Biotronik社製植込み型ショックデバイスを使用した患者の遠隔モニタリングを利用して、多彩な経時的生体データ、具体的には、心拍数、加速度センサーを用いた活動度、胸郭インピーダンスなど35種類約16万日分のデータを選択し、デジタル化して、致死性不整脈発生予知を行うアルゴリズムの開発を行った。方法としては、閾値監視では「異常」にならない微細な変化を検出可能であり、異常の早期検知および過去に発生した類似する異常を探索可能なインバリアント分析を

用いた。インバリエント分析は外生変数型自己回帰モデルがベースであり、センサー間不変変数を見出しベースラインとして設定し、実測値と比較した。最終的にシステム全体をモデル化する分析方法である。またデータの特徴としては、時系列の数値化されたデジタルデータであり、体内に植込まれた機器から取得されたおり誤差は少ないものであった。学習期間、学習範囲、モデル閾値、評価期間などを適切に設定することで、個体レベルにおいて致死性不整脈発生というイベント前にのみ再現性のある異常を検出することが可能である。

(2)本邦の植込み型ショックデバイス患者における致死性不整脈発生のリスク層別化

日本不整脈学会が主導した Nippon Storm 試験において、日本の 48 施設からの 1570 名におよぶ患者の登録およびフォローアップのデータを用いて植込み型ショックデバイスを有する心不全患者のうち、致死性不整脈の既往のない患者において(突然死一次予防)、臨床背景をもとに致死性不整脈発生リスクの層別化を行う。具体的には植込み時の患者背景(年齢、性別、基礎心疾患、心機能、心室頻拍の有無、電気生理検査の結果などを含む)と致死性不整脈イベントの関連を解析し、本邦の植込み型ショックデバイス患者、特に非虚血性心疾患患者での致死性不整脈発生のリスク層別化を行った。

4 . 研究成果

2019 年度は、まず(1)に関して、生体データの蓄積と並行して、デジタル化による画一的なプラットフォームのデータベースの開発を行う予定であったが、デジタルデータの抽出を行う工程で機種による違いなどからその進行が遅れた。一方、(2)については、実際の臨床データである Nippon Storm 試験のサブ解析を進めた。その結果に関して、第 84 回日本循環器学会総会・学術大会で発表すると同時に APHRS2019、EHRA2019、ESC2019 などの国際学会でも他の演題を発表した。

2020 年度は 2019 年度に引き続き、(1)に関して、デジタルデータを用いて、実際の解析を行う予定であったが、コロナ感染症の影響もあり、十分な解析が進まなかった。実際のデジタルデータの抽出の方法を含め、具体的な症例の設定およびその収集方法の検討を行った。(2)については、以前から行っていた Nippon Storm 試験のサブ解析の結果を論文として発表した(Pacing Clin Electrophysiol. 2020; 43: 983-991, Int J Cardiol Heart Vasc. 2020; 32: 100704, J Cardiovasc Electrophysiol. 2021; 32: 823-831, Heart Rhythm 02 2021; 2: 5-11)。また新たに 1 つの演題を第 85 回日本循環器学会総会・学術大会で発表した。

2021 年度は 2020 年度に引き続き、(1)に関して、以前と同様に、デジタルデータを用いて、実際の解析を行う予定であったが、コロナ感染症の影響もあり、デジタルデータの抽出が不十分であった。そのため、対象患者の検討含め、解析データの収集に関して再度検討を行い、研究代表者が異動した東北大学病院で Biotronik 社の植込み型ショックデバイスを使用した患者で遠隔モニタリングでの経時的生体データを抽出し、解析を行う方針とした。そのため、1 年研究期間を延長した。(2)については、Nippon Storm 試験のサブ解析の結果を論文として発表した(Int Heart J. 2021; 62:1249-1256, J Cardiol. 2021; 78: 244-249.)。また別の演題を第 86 回日本循環器学会総会・学術大会で発表した。

2022 年度は(1)に関して、これまでコロナ禍の影響もあり、デジタルデータの抽出などが困難であったが、前年度の研究方法の変更にて、Biotronik 社の植込み型ショックデバイスを使

用した患者での遠隔モニタリングによるデバイス内の経時的な生体デジタルデータの抽出が可能となり、実際の解析を開始した。東北大学の分子病態治療学分野とも協力をしながら、インバリエント分析を用いた解析をすすめ、その成果を第 87 回日本循環器学会学術集会のプレナリーセッションにて発表した。(2)についても、Nippon Storm 試験のサブ解析の結果を論文として発表した(Circ J.2022;87:92-100.)。

この研究期間において、主に に関して Nippon Storm 試験のサブ解析の結果など多数の学会および論文として発表し、致死性不整脈発生頻度および背景因子による致死性不整脈発生のリスク層別化にかかわる基盤データを提示できたことから、一定の研究成果を上げることが可能であった。

学会発表

- (1) Yasuhito Kotake, Takashi Noda, et al. Achievement of arrhythmogenicity after the first appropriate therapy in patients with primary prevention of ICD. - Sub-analysis of NIPPON STORM STUDY-. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs 2019).
- (2) Yusuke Kondo, Takashi Noda, et al. Incidence and predictors of appropriate ICD therapies in patients with ischemic heart disease in the Nippon Storm Study. EHRA 2019 - Annual Congress of the European Heart Rhythm Association.
- (3) Nobuhiro Nishii, Takashi Noda, et al. Risk Factors for the First and Second Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy: A Subanalysis of the NIPPON Storm Study. ESC Congress 2019.
- (4) Yusuke Kondo, Takashi Noda, et al. ICD Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease in the Nippon Storm Study. The 84th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society.
- (5) Takashi Kurita, Takashi Noda, et al. Clinical Evidence from a Large ICD Registration in Japan; The Nippon Storm Study. The 85th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society.
- (6) Masaya Watanabe, Hiroyuki Natsui, Takahide Kadosaka, Takuya Koizumi, Motoki Naka, Hikaru Hagiwara, Rui Kamada, Taro Temma, Hisashi Yokoshiki, Takashi Noda, et al. Prolonged QRS Duration Predicts Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator. The 86th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society.
- (7) Takashi Noda, et al. Prediction of Imminent Arrhythmic Events by Analysis of Biological Data Stored in Implantable Cardiac Electronic Device Utilizing Artificial Intelligence. The 87th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society.

論文発表

- (1) Chinushi M, Furushima H, Saitoh O, Noda T, et al. Patient-by-patient basis anti-tachycardia pacing for fast ventricular tachycardia with structural heart diseases. Pacing Clin Electrophysiol. 2020; 43: 983-991.
- (2) Kotake Y, Yasuoka R, Tanaka M, Noda T, et al. Comparison of second appropriate

defibrillator therapy occurrence in patients implanted for primary prevention and secondary prevention - Sub-analysis of the Nippon Storm Study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020; 32: 100704.

- (3) Hayashi H, Shimizu W, Iwasaki Y, Yodogawa K, Noda T, et al. Efficacy of antitachycardia pacing for electrical storms in patients with implantable defibrillators. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021; 32: 823-831.
- (4) Kondo Y, Noda T, et al. Comparison of 2-year outcomes between primary and secondary prophylactic use of defibrillators in patients with coronary artery disease: A prospective propensity score-matched analysis from the Nippon Storm Study. *Heart Rhythm* 02 2021; 2: 5-11.
- (5) Watanabe M, Yokoshiki H, Noda T, et al. Electrical Storm as an Independent Mortality Risk in Patients with Preserved or Moderately Reduced Left Ventricular Function. *Int Heart J.* 2021; 62:1249-1256.
- (6) Maruyama M, Yasuoka R, Nagano T, Nakazawa G, Noda T, et al. Impact of atrial fibrillation/flutter on outcomes of patients with implantable cardioverter defibrillators: A sub-analysis of the Nippon Storm study. *J Cardiol.* 2021; 78: 244-249.
- (7) Sasaki S, Noda T, et al. Effectiveness of Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients with Non-Ischemic Heart Failure with Systolic Dysfunction - Subanalysis of the Nippon Storm Study. *Circ J.*2022;87:92-100.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Watanabe M, Yokoshiki H, Noda T, Yokota I, Nitta T, Aizawa Y, Ohe T, Kurita T.	4. 巻 62(6)
2. 論文標題 Electrical Storm as an Independent Mortality Risk in Patients with Preserved or Moderately Reduced Left Ventricular Function.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 1249-1256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.20-832.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Chinushi M, Furushima H, Saitoh O, Noda T, Nitta T, Aizawa Y, Ohe T, Kurita T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Patient-by-patient basis anti-tachycardia pacing for fast ventricular tachycardia with structural heart diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pacing Clin Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 983-991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pace.13980.	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 -
1. 著者名 Kotake Y, Yasuoka R, Tanaka M, Noda T, Nitta T, Aizawa Y, Ohe T, Nakazawa G, Kurita T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Comparison of second appropriate defibrillator therapy occurrence in patients implanted for primary prevention and secondary prevention - Sub-analysis of the Nippon Storm Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol Heart Vasc	6. 最初と最後の頁 100704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcha.2020.100704.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hayashi H, Shimizu W, Iwasaki Y, Yodogawa K, Noda T, Nitta T, Aizawa Y, Ohe T, Kurita T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Efficacy of antitachycardia pacing for electrical storms in patients with implantable defibrillators.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 823-831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.14891.	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 -

1. 著者名 Kondo Y, Noda T, Sato Y, Ueda M, Nitta T, Aizawa Y, Ohe T, Kurita T.	4. 巻 2
2. 論文標題 Comparison of 2-year outcomes between primary and secondary prophylactic use of defibrillators in patients with coronary artery disease: A prospective propensity score-matched analysis from the Nippon Storm Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heart Rhythm 02	6. 最初と最後の頁 5-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hroo.2020.12.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maruyama Masahiro, Yasuoka Ryobun, Nagano Tomoya, Nakazawa Gaku, Noda Takashi, Nitta Takashi, Aizawa Yoshifusa, Ohe Tohru, Kurita Takashi	4. 巻 78
2. 論文標題 Impact of atrial fibrillation/flutter on outcomes of patients with implantable cardioverter defibrillators: A sub-analysis of the Nippon Storm study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 244 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2021.04.003	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 -

1. 著者名 Sasaki Shingo, Noda Takashi, Okumura Ken, Nitta Takashi, Aizawa Yoshifusa, Ohe Tohru, Kurita Takashi	4. 巻 87
2. 論文標題 Effectiveness of Implantable Cardioverter Defibrillator in Patients With Non-Ischemic Heart Failure With Systolic Dysfunction Subanalysis of the Nippon Storm Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 92 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-22-0187	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masaya Watanabe, Hiroyuki Natsui, Takahide Kadosaka, Takuya Koizumi, Motoki Naka, Hikaru Hagiwara, Rui Kamada, Taro Temma, Hisashi Yokoshiki, Takashi Noda, et al.
2. 発表標題 Prolonged QRS Duration Predicts Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator
3. 学会等名 The 86th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1 . 発表者名 Yusuke Kondo, Takashi Noda, et al.
2 . 発表標題 ICD Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease in the Nippon Storm Study
3 . 学会等名 The 84th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society
4 . 発表年 2019年～2020年

1 . 発表者名 Yasuhito Kotake, Takashi Noda, et al.
2 . 発表標題 Achievement of arrhythmogenicity after the first appropriate therapy in patients with primary prevention of ICD. - Sub-analysis of NIPPON STORM STUDY -
3 . 学会等名 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs 2019) (国際学会)
4 . 発表年 2019年～2020年

1 . 発表者名 Yusuke Kondo, Takashi Noda, et al
2 . 発表標題 Incidence and predictors of appropriate ICD therapies in patients with ischemic heart disease in the Nippon Storm Study
3 . 学会等名 EHRA 2019 - Annual Congress of the European Heart Rhythm Association (国際学会)
4 . 発表年 2019年～2020年

1 . 発表者名 Nobuhiro Nishii, Takashi Noda, et al.
2 . 発表標題 Risk Factors for the First and Second Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy: A Subanalysis of the NIPPON Storm Study
3 . 学会等名 ESC Congress 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Takashi Kurita, Takashi Noda, et al.
2. 発表標題 Clinical Evidence from a Large ICD Registration in Japan; The Nippon Storm Study.
3. 学会等名 The 85th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society.
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Takashi Noda, et al.
2. 発表標題 Prediction of Imminent Arrhythmic Events by Analysis of Biological Data Stored in Implantable Cardiac Electronic Device Utilizing Artificial Intelligence.
3. 学会等名 The 87th Annual Scientific Meeting of the Circulation Society.
4. 発表年 2022年～2023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
研究分担者	草野 研吾 (Kusano Kengo) (60314689)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404)	
研究分担者	石橋 耕平 (Kohei Ishibashi) (70508001)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------