

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：33916
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26461094
研究課題名(和文) 心臓植込み型デバイス遠隔モニタリングの生体信号データに基づく災害時の対策立案

研究課題名(英文) Planning measures against disasters based on biosignal data from cardiac implantable device remote monitoring

研究代表者
渡邊 英一 (Watanabe, Eiichi)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：80343656
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：心臓植込み型デバイス症例は、災害時に心不全や不整脈死などに陥る可能性が高い。心臓植込み型デバイスには機器の状態や生体信号データが残されており、遠隔モニタリングにより発災前後の詳細を検討することができる。申請者らは心拍と呼吸の生体信号トレンド解析法を開発した。当院と被災地症例の発災前後の生体信号解析と転帰との関連調査を行うことにより、既報通り発災後3週間は心事故の発生危険度が高いことが示唆された。このため、医療者や災害時派遣医療チーム(DMAT)らには、避難所の心臓植込み型デバイス症例を同定し、デバイス内の生体信号データ確認を行うことにより、心不全や不整脈の確認を行うよう提案する。

研究成果の概要(英文)：Patients with cardiac implantable devices are highly likely to have heart failure or sudden death at the time of a disaster. Cardiac implantable devices record data on the device status and biological signals such as heart beats and respirations, so that the details before and after the disaster can be examined by remote monitoring. The applicants have developed novel trend analysis methods for the heartbeats and respirations. By conducting a survey on the correlation between the biosignal trend analysis and outcome before and after the disaster in our hospital and affected areas, the risk of an occurrence of cardiac accidents is high for 3 weeks after the disaster, as reported. For this reason, we propose to confirm heart failure and arrhythmias by, for example, identifying cardiac implantable device cases and extracting the biosignal data in the device at the evacuation centers, by staff members such as the medical staff or Disaster Dispatch Medical Team.

研究分野：循環器内科

キーワード：生体信号解析 心臓植込み型デバイス 心不全 不整脈死 遠隔モニタリング 災害

1. 研究開始当初の背景

(1) 東日本大震災時の心血管疾患死発生状況

心疾患患者は、大災害などのストレスにより心不全や心肺停止などに陥る可能性が高い。東日本大震災の発生前後の救急車の出動記録を調べた報告では、発災直後より心不全、急性冠症候群、心肺停止の発生頻度は急上昇したため、病院の受け入れ能力を大きく超えることになった。しかし、震災後、3週間を過ぎるころには心肺停止数は、平年並みの発生率に戻り、また心不全と急性冠症候群は3ヵ月で平年並みの発生率に復した[1-7]。これらの知見は、発災に備えた救急網の事前の構築とともに、可及的速やかにハイリスク症例を同定し、適切な処置を講じる必要があることを示唆している。

(2) 心臓植込み型デバイスの遠隔モニタリング

心臓ペースメーカーや植込み型除細動器(ICD)、および心臓再同期療法(CRT)は心臓植込み型デバイスと総称され、わが国では現在30万例を超える症例に埋込まれている。心臓ペースメーカーは症候性徐脈の治療機器であり、ICDやCRTは致死性不整脈や重症心不全患者に適応となる。いずれも、基礎に重篤な心疾患を持つために、過度のストレスがかかる心不全や心肺停止に陥る可能性が高い。近年、心臓植込み型デバイス情報を自宅から医療機関に自動送信できる遠隔モニタリングシステムが開発され、急速に導入が進んでいる。このシステムは、患者のデバイスデータを自宅に設置した中継機器が読み取り、フリーダイヤル回線を通じてメーカーのサーバに送信する。このデータと診断結果は電子メールで医療スタッフに送られるため、医療スタッフはコンピュータなどからサーバにアクセスしてデータ詳細を閲覧し、必要に応じて患者に連絡をとることができる。遠隔モニタリングにより送信されるデータにはデバイスの作動状況などに加えて、心拍数、呼吸数、睡眠時無呼吸、アクティビティー(体動)、胸郭インピーダンスなど、数多くの生体信号が含まれ、これらは連日測定される。申請者らは、世界に先駆け、遠隔モニタリングの有用性やデータの正確性の検証を行うなど重要なエビデンスを発信した[8]。

(3) 生体信号の動的特徴解析

申請者らは、これまで24時間ホルター心電図より得られた心拍時系列データを使用し、非線形・非平衡系統計力学に基づく新たな解析法を発表してきた。その一つである大偏差統計解析法では、観測時系列を局所的な平均値の時系列に変換することで粗視化し、各粗視化スケール(=局所時間平均)における確率分布の形状を評価した。この結果、健康人の心拍変動に非ガウス型の頑健なスケール不変分布が見られるとともに、心疾患患者の心拍変動はこれらの統計分布から外れることを見出した[9-13]。

2. 研究の目的

(1) 研究1. 心房細動における心拍変動時系列データ解析法の開発

心房細動患者の24時間ホルター心電図からえられるRR間隔時系列データの不規則性をマルチスケールエントロピー解析により評価する。先行研究では調べられていなかった、超低周波(VLF: 0.04-0.15 Hz)領域についても分析し、新たな予後指標を開発する。この結果を震災前後の生体信号トレンド解析に応用する。

(2) 研究2. 東日本大震災前後のデバイス内生体信号の解析

デバイスに残された生体信号の分布構造や不整脈などと転帰との関連を調べることに より、心不全や心肺停止などの発症リスク層別化の可能性を検討し、災害時の心不全や心肺停止の管理策を提案する。

3. 研究の方法

(1) 研究1.

心房細動の24時間ホルター心電図のRR間隔時系列データを、2秒から400秒間のスケールで粗視化し、各スケールでサンプリングエントロピーを推定する。各スケールのエントロピーの値と心血管事故(脳梗塞)との関連を後ろ向きに検討する。

(2) 研究2.

東日本大震災前後の生体信号(心拍変動、不整脈発生など)の変動調査を行う。これらのデータは連日算出されデバイス内に記録され、遠隔モニタリングで収集した。

4. 研究成果

(1) 研究1.

2005年4月から2006年12月まで、24時間ホルター心電図検査を受けた永続性心房細動患者173例を調べた。虚血性脳卒中の予測スコアとして確立されている CHA_2DS_2-VASc スコア(高血圧、糖尿病、血管疾患、65歳から74歳、女性の性別を1点、および75歳以上の年齢および脳卒中または一過性虚血性発作の2点)とマルチスケールエントロピーを評価した。平均観察期間3.8年間に22例(13%)に虚血性脳卒中が発症した。90-300秒のマルチスケールエントロピーの平均値($MeanEn_{VLF2}$ とする)は、虚血性脳卒中を発症した患者では有意に高かった($P<0.01$)。 CHA_2DS_2-VASc スコアと $MeanEn_{VLF2}$ (0.56; 95%信頼区間、0.43-0.69)対0.66; 95%信頼区間、0.53-0.79)の間にC統計量の有意差はなかった。年齢、 CHA_2DS_2-VASc スコア、および抗凝固薬の調整後、Cox比例ハザードモデルを作成した結果、 $MeanEn_{VLF2}$ は虚血性脳卒中の独立した予測因子であった(1-SD増分あたりのハザード比、1.80; 95%信頼区間、1.17-2.07、 $P<0.01$)。以上より、 $MeanEn_{VLF2}$ は永続性心房細動患者の虚血性脳卒中の有力なリスク層別化指標である(図1)[14]。

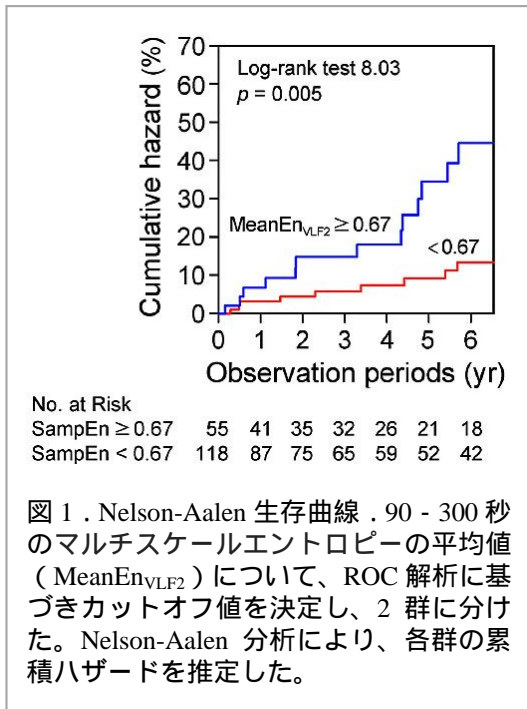


図1. Nelson-Aalen 生存曲線. 90 - 300 秒のマルチスケールエントロピーの平均値 (MeanEn_{VLF2}) について、ROC 解析に基づきカットオフ値を決定し、2 群に分けた。Nelson-Aalen 分析により、各群の累積ハザードを推定した。

同時に、MeanEn_{VLF2} は総死亡予測因子でもあることが示唆された。以上より、MeanEn_{VLF2} の時間スケールには、心事故発生に関連する自律神経活動異常情報が含まれていることを示唆するものであった。この結果を震災前後の生体信号トレンド解析に応用することができるかを検討する。

(2) 研究 2.

2011 年 3 月 11 日の震災前後の生体信号記録の解析を行った (26 例)。このうち、下図に 2 例の心拍変動 (PP 変動) と activity (体動) の変動を示す (図 2)。上段の症例は、震災発生以降、約 3 週間にわたって心拍変動と activity の著明な減少が続いた。本震とその後について発生した余震による不安が続いた結果、迷走神経緊張の低下や外出を控えた様子がうかがえる。この症例は同時に心室期外収縮の増加も認められていたが、致死性不整脈の発生はなかった。心拍変動や activity の改善には数カ月を要した。一方、下段の症例は、震災の前後で心拍変動や activity には大きな変動はなく、不整脈の発生も認めなかった。

当院と被災地症例の震災前後の生体信号解析調査を行うことにより、既報通り、震災後約 3 週間は心事故の発生危険度が高いことが示唆された。また、自律神経活動や activity の改善には数カ月を要することも明らかとなった。マルチスケールエントロピー解析では予後や不整脈発生を予測することは困難であった。以上の結果より、避難地域の医療者や災害時派遣医療チーム (DMAT) には、ハイリスク症例である心臓植込み型デバイス症例を同定すること、そして、デバイス内の生体信号データ確認を行うことにより、心不全や不整脈の確認が容易に行えることを

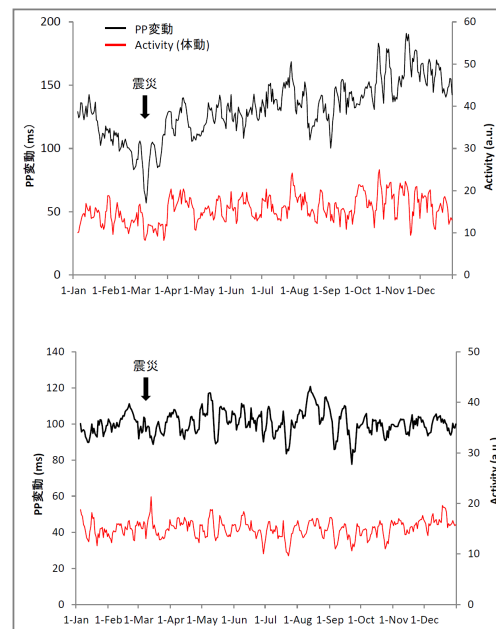


図 2. 震災前後の生体信号記録解析

周知することによって、適切な管理が早期になされるようなシステムを構築するよう提案したい。高塩分保存食を控えることや、嚴重な血圧管理に加えて、心臓植込み型デバイス症例管理法について災害医学の一助となることを期待したい。

< 引用文献 >

1. Nozaki E, Nakamura A, Abe A, Kagaya Y, Kohzu K, Sato K et al. Occurrence of cardiovascular events after the 2011 Great East Japan Earthquake and tsunami disaster. *Int Heart J.* 2013;54(5):247-53.
2. Nakamura A, Satake H, Abe A, Kagaya Y, Kohzu K, Sato K et al. Characteristics of heart failure associated with the Great East Japan Earthquake. *J Cardiol.* 2013;62(1):25-30. doi:10.1016/j.jjcc.2013.02.015.
3. Yamauchi H, Yoshihisa A, Iwaya S, Owada T, Sato T, Suzuki S et al. Clinical features of patients with decompensated heart failure after the Great East Japan Earthquake. *Am J Cardiol.* 2013;112(1):94-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.057.
4. Aoki T, Takahashi J, Fukumoto Y, Yasuda S, Ito K, Miyata S et al. Effect of the Great East Japan Earthquake on cardiovascular diseases--report from the 10 hospitals in the disaster area. *Circ J.* 2013;77(2):490-3.
5. Nakamura M, Tanaka F, Nakajima S, Honma M, Sakai T, Kawakami M et al. Comparison of the incidence of acute decompensated heart

failure before and after the major tsunami in Northeast Japan. *Am J Cardiol.* 2012;110(12):1856-60. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.020.

6. Aoki T, Fukumoto Y, Yasuda S, Sakata Y, Ito K, Takahashi J et al. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2796-803. doi:10.1093/eurheartj/ehs288.

7. Nakano M, Kondo M, Wakayama Y, Kawana A, Hasebe Y, Shafee MA et al. Increased incidence of tachyarrhythmias and heart failure hospitalization in patients with implanted cardiac devices after the great East Japan earthquake disaster. *Circ J.* 2012;76(5):1283-5.

8. Watanabe E, Kasai A, Fujii E, Yamashiro K, Brugada P. Reliability of implantable cardioverter defibrillator home monitoring in forecasting the need for regular office visits, and patient perspective. Japanese HOME-ICD study. *Circ J.* 2013;77(11):2704-11.

9. Hayano J, Yasuma F, Watanabe E, Carney RM, Stein PK, Blumenthal JA et al. Blunted cyclic variation of heart rate predicts mortality risk in post-myocardial infarction, end-stage renal disease, and chronic heart failure patients. *Europace.* 2016. doi:10.1093/europace/euw222.

10. Hayano J, Kiyono K, Struzik ZR, Yamamoto Y, Watanabe E, Stein PK et al. Increased non-gaussianity of heart rate variability predicts cardiac mortality after an acute myocardial infarction. *Front Physiol.* 2011;2:65. doi:10.3389/fphys.2011.00065.

11. Kiyono K, Hayano J, Kwak S, Watanabe E, Yamamoto Y. Non-gaussianity of low frequency heart rate variability and sympathetic activation: lack of increases in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Front Physiol.* 2012;3:34. doi:10.3389/fphys.2012.00034.

12. Kiyono K, Hayano J, Watanabe E, Struzik ZR, Yamamoto Y. Non-Gaussian heart rate as an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm.* 2008;5(2):261-8. doi:10.1016/j.hrthm.2007.10.030.

13. Kiyono K, Struzik ZR, Aoyagi N, Sakata S, Hayano J, Yamamoto Y. Critical scale invariance in a healthy human heart rate. *Physical review letters.* 2004;93(17):178103.

14. Watanabe E, Kiyono K, Hayano J, Yamamoto Y, Inamasu J, Yamamoto M et al. Multiscale

Entropy of the Heart Rate Variability for the Prediction of an Ischemic Stroke in Patients with Permanent Atrial Fibrillation. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137144. doi:10.1371/journal.pone.0137144.

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

Watanabe E, Kiyono K, et al. Prognostic importance of novel oxygen desaturation metrics in patients with heart failure and central sleep apnea.

査読有 *J Card Fail* 2017; 23: 131-137.

DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.09.004

Sobue Y, Watanabe E, Harada M, et al.

Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate.

査読有 *Int J Cardiol* 2017; 235: 87-93.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.090

Watanabe E, Kiyono K, et al. Net clinical benefit of adding aspirin to warfarin in patients with atrial fibrillation: Insights from the J-RHYTHM Registry.

査読有 *Int J Cardiol* 2016; 212: 311-317.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.008

Watanabe E, Kiyono K, et al. Multiscale entropy of the heart rate variability for the prediction of an ischemic stroke in patients with permanent atrial fibrillation.

査読有 *PLoS One* 2015; 10: e0137144.

DOI: 10.1371/journal.pone.0137144

Sobue Y, Harada M, Watanabe E, et al.

QRS-based assessment of myocardial damage and adverse events associated with cardiac sarcoidosis.

査読有 *Heart Rhythm* 2015; 12: 2499-2507.

DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.09.008

[学会発表] (計 3 件)

Prognostic implication of the oxygen desaturation in heart failure and central sleep apnea. Watanabe E, Kiyono K, et al.

65th American College of Cardiology, San Diego, USA 2015

Prognostic impact of a novel heart rate irregularity index in patients with permanent atrial fibrillation. Watanabe E, Kiyono K, et al. 第 80 回日本循環器学会学術集会 2016 仙台

Improved prognostic assessment of heart failure patients using a machine learning technique incorporating heart rate variability parameters. Watanabe E, Kiyono K, et al. 第 81 回日本循環器学会学術集会 2017 金沢

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 英一 (WATANABE, Eiichi)
藤田保健衛生大学医学部循環器内科・教授
研究者番号：80343656

(2)研究分担者

清野 健 (KIYONO, Ken)
大阪大学・大学院基礎工学研究科・准教授
研究者番号：40434071

原田 将英 (HARADA, Masahide)
藤田保健衛生大学医学部循環器内科・講師
研究者番号：70514800

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし