

2024 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書 [萌芽・探索型]

所 属 京都大学大学院医学研究科

氏 名 川治 徹真

[研究テーマ]

心不全早期診断・介入を目指した心不全デバイス開発に関する研究

[分野] いずれかにチェック

- ☐ ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ☒ ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ☐ ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ☐ ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ☐ ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ☐ ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

心不全は社会の高齢化に伴い徐々に頻度が増加している。心不全は、虚血性心疾患や不整脈、心筋症等さまざまな心疾患が原因となり、肺や全身に体液貯留をきたす疾患である。また、心不全は増悪、軽快を繰り返しながら、徐々に重症度が増していく進行性の慢性疾患であり、心不全増悪後に軽快が得られても、元の状態には戻れない(図 1)。

このように心不全患者における生命予後改善には、早期介入を行い心不全急性増悪、入院治療頻度を低下させることが重要と考えられているが、心不全急性増悪にて入院治療を受け、退院後早期に心不全急性増悪をきたし再入院となることも多く、再入院率頻度はいまだ減少していない(J Am Coll Cardiol.2019;73:1004-12)。これは心不全急性増悪の病態解明が不十分であること、心不全急性増悪の早期検出ができないため早期介入が困難であることが大きな要因であると考えられる。近年では、侵襲的肺動脈圧モニタリングデバイスにより、心不全急性増悪入院前から肺動脈圧が少しずつ増加を始めていることが明らかになっている(図 2)。加えて、急性増悪患者に対する利尿剤治療が遅れることで院内死亡率が上昇することも報告されているなど(図 3)、心不全患者の急性増悪の予兆をどれだけ早期に検出できるかが予後改善のために重要であることの

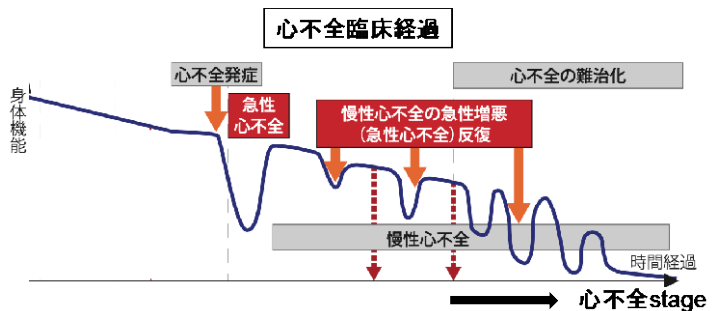


図1) 心不全疾患イメージ
(急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)より改変)

侵襲的肺動脈圧モニタリングデバイスによる肺動脈圧

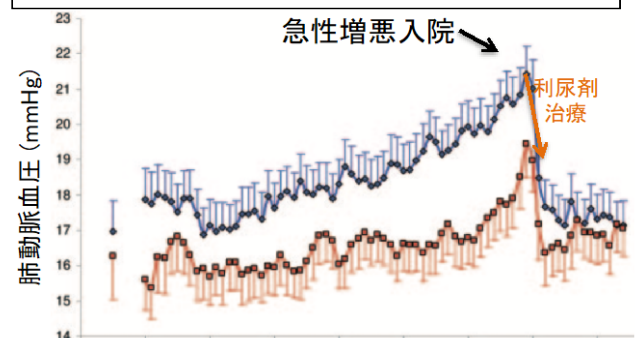


図2) 侵襲的肺動脈圧モニタリングデバイスによる肺動脈圧
(Circulation. 2008;118:1433-41)

エビデンスが蓄積されつつある。近年新たな心不全治療薬が登場し、心不全患者において生命予後を改善するといった報告がなされているが、治療効果が期待できるのはいずれも早期のステージの心不全患者であり(J Am Coll Cardiol.2022;79:1757-1780)、やはり早期検出が重要であるといえる。

現在脈拍・血圧といったバイタルデータは数値のみを指標としており、その時間的変動の意義・心不全への関与は着目されてい

ないが、肺動脈圧と体血圧は特に水分貯留時には相関関係にあり、体血圧の変動は水分貯留を反映している。また、心拍変動 (Heart rate variability: HRV)は心電図における R 波と R 波の間隔の変動から自律神経の活動を評価する生体情報であり、これまで HRV により評価された交感神経活動亢進と心不全患者の予後と関連も報告されている(Circulation.2003;107:565-570)。このように交感神経活動は心不全急性増悪にも直接関連している可能性が高いが、これまで心不全における交感神経活動亢進は一つのリスク因子であり、実臨床における急性増悪病態解明に HRV は応用できていない。HRV は交感神経・副交感神経のバランスを評価することができ、既報では交感神経活動の亢進が心不全患者における死亡率を高めることが報告されている。臨床の現場でも急性増悪時には一過性血圧上昇や発汗などの交感神経活動の亢進がみられる一方で、これまで実際に急性増悪時の交感神経活動を HRV で定量評価された報告はない。HRV を用いた不整脈診断における機械学習の共同研究を経験したことで、さらに心不全急性増悪時に非侵襲的な HRV や血圧・脈波といったバイタルデータから機械学習を用いて、心不全の重症度診断・急性増悪の早期検出アルゴリズム開発も可能なのではないかという着想に至った。

心不全の管理という面では近年、植え込み型の侵襲的肺動脈圧測定デバイスや植え込み型ペースメーカーの機能として胸郭インピーダンス等から水分貯留を把握する心不全管理の指標となりうる検査値が登場し臨床で活用されているが、これらの心不全モニタリングは非常に侵襲的で、対象となる患者は限定的である。本研究により非侵襲で簡便な心不全モニタ(心不全重症度診断・急性増悪検出機器)が完成すれば、心不全患者に多い一般的な高齢者にも使用可能な心不全管理システムが構築できる。ひいては、心不全モニタのアラートを元に患者に頓服利尿剤の使用や、病院受診を促すことで心不全患者における急性増悪を予防、予後を改善させることを目指している。

2. 研究方法・計画

本研究は非侵襲的なバイタルデータから心不全重症度を診断し、急性増悪を早期検出するアルゴリズムを搭載した心不全モニタを開発することを目的としている。具体的には、心不全急性増悪入院患者に対する前向き試験により得られたデータから、機械学習を用いて心不全重症度評価・急性増悪検出のためのアルゴリズムを開発する。参加病院において心不全急性増悪のため入院となった患者(目標症例数 300 人)を対象として、入院時(非代償期)の超急性期から利

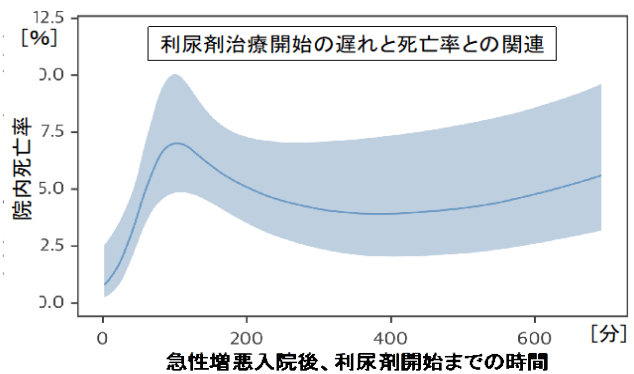
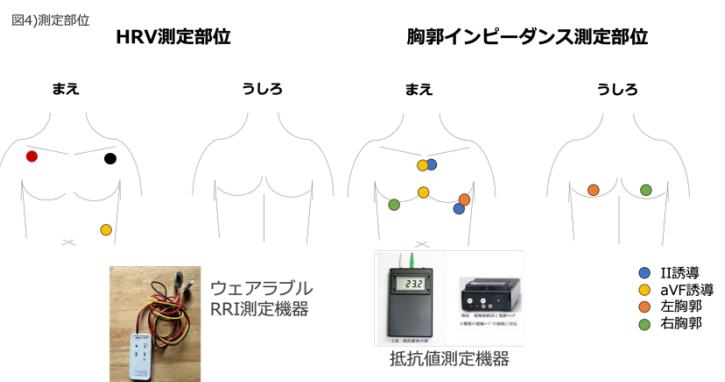


図3) 心不全急性増悪入院患者における来院から利尿剤治療開始までの時間と院内死亡率の関連 (J Am Coll Cardiol. 2017;69:3042-51)

尿剤治療後退院時(代償期心不全)にかけて、バイタルデータ(血圧・脈拍数)の変化や HRV を中心とした心電情報(12誘導心電図やウェアラブル心拍センサ)、脈波データを取得する。さらには血圧手帳等から入院前のバイタルデータ(血圧・脈拍数)を取得。その上で、データ取得時に採血にて心不全バイオマーカーである BNP で心不全重症度を評価する。上記の前向き研究から得られた心不全入院患者における心不全重症度と血圧、HRV、脈波データを共同研究者の久保准教授、協力員の藤原准教授らにより機械学習を用いて解析し、急性増悪を早期検出するための心不全モニタの肝となる不全重症度診断・急性増悪検出アルゴリズム開発する。BNP を指標として心不全重症度を設定し、各データの相関関係(RMSE)を明らかにするとともに、少なくとも3段階以上の重症度分類を設定する。

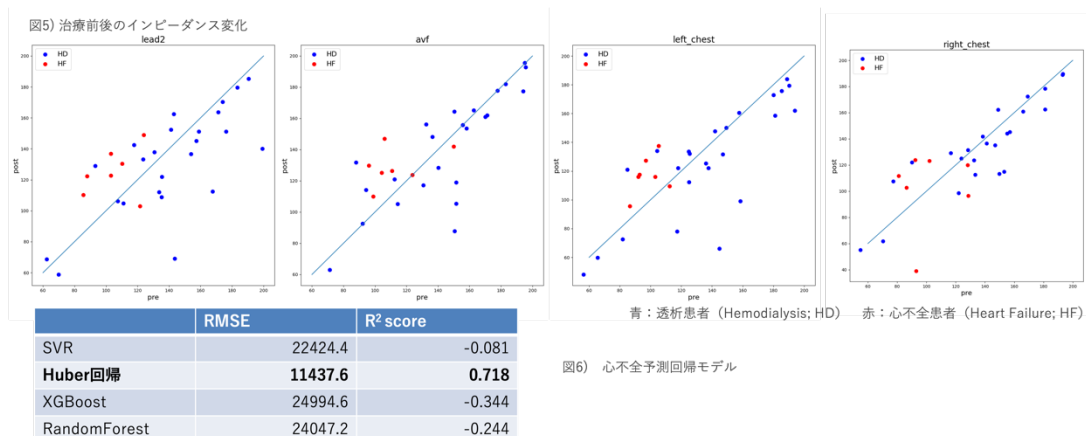
3. 研究成果及び考察

心不全入院患者 28 人を登録し、まずは入院時(増悪時)、退院時(安定期)の胸郭インピーダンス(抵抗値)、HRV 値を比較した(図 4)。治療前後で胸郭インピーダンスは相関性の变化を認めており(図 5)、さらに心不全重症度としての血中バイオマーカー NT-proBNP 値も治療前後で有意に低下を見せた。一方で、HRV



の中で mean NN, SDNN, RMSSD, LF, HF などを検討したが、いずれも有意な差は見られなかった。

これらのデータを用いて心不全を予測する回帰モデルを構築する方針とした。RRI が 300-2000ms から外れた区間をスプライン補完したのち、HRV 指標を算出。説明変数として各 HRV 指標、胸郭インピーダンス値、目的変数として NT-proBNP 値の変化としてモデルを作成した。手法としては、サポートベクター回帰(SVR)、Huber 回帰(Huber 損失)、XGBoost、RandomForest などを用いた。その結果、外れ値に強い Huber 損失を使用したモデルで比較的良い性能を示した(R^2 score 0.718)(図 6)。確かに、外れ値として、NT-proBNP 値の変化量が 70000 程度の値のものが一部見られたため、このような結果となったものと思われる。各モデルにおいても外れ値に対する処理方法を変更することでさらに精度を向上させる可能性が期待された。心不全診断・変化を



捉えられてる今後はさらに登録患者数を増やし入力データを増やし、さらに透析患者のデータも統合することを予定している。

4. まとめ

前向き的心不全入院患者のデータ(HRV,胸郭インピーダンス)から、心不全重症度の変化を予測する回帰モデルの構築を行い、比較的良好な性能を示すことができた。

5. 倫理面への配慮

対象機関病院において研究計画書を提出し、倫理委員会・病院長の承認を得た上で前向きに患者データを集めた。データ抽出の際には、患者を匿名化・対応表を病院内で管理することで個人情報の漏出の対策を行なった。

6. 研究業績

記載事項なし

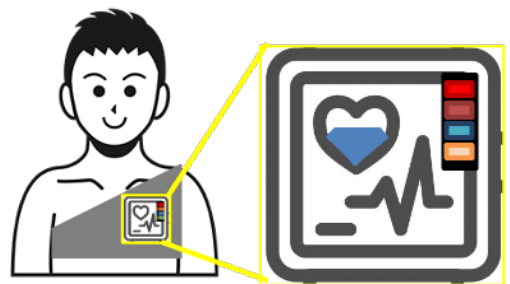
助成期間終了後の開発構想

今回少数例の心不全入院患者において HRV・胸郭インピーダンスデータを前向きに収集し、NT-proBNP による心不全重症度変化を予測するモデルを構築できた。今後はさらに、純粋な体液量の変化をみるために透析患者におけるコホートデータの使用を予定しており、さらに HRV のみのモデル構築も含めて検討を予定している。また、胸部インピーダンス測定において、回路サイズやデータ処理の負荷低減のために、用いる電極は必要最小限とすることが望ましい。そのために、センサを開発する前に胸部の生体構造をモデル化する。さらに構築した生体モデルに基づいて、胸水量とインピーダンスについてマルチフィジックス解析を行うことで、最適な電極数・位置の候補を絞り込む。インピーダンス法では、身体に流す交流電流の周波数によって測定できる成分が異なる。胸水には、多種のタンパク質や細胞、その他の血清成分などからなり、その成分は患者によって異なる。したがって、想定される胸水の成分の範囲内において、胸水量変化に対して最も鋭敏に電気抵抗が変化する周波数も特定する。事前にシミュレーションを行った上で、センサ開発に着手することで、手戻りが少なく効率的な開発につなげ、胸郭インピーダンスのデータ精度を向上させることで、ひいては心不全重症度診断アルゴリズム(AI)の精度向上に寄与するものと思われる。

心不全重症度診断アルゴリズム(AI)が完成すれば、マルチフィジックス解析にて特定した電極位置に基づいてシャツ型センサをデザインする。当初は手縫いで肌着に導電性繊維を縫い付けて、インピーダンスを測定できるかを検証し、微調整をしながら最終的な電極位置を決定する。その後、繊維メーカーと製織段階で導電性繊維を織り込んだシャツを共同で試作し、トランスミッタと組み合わせてシャツ型センサを開発する。なお、すでに HRV センサについては、右図のようにシャツ型電極を繊維メーカーと共同開発済みである。



従来の植え込み型デバイスによるモニタリングは限定的な適応であるが、本研究により簡便で、非侵襲的なウェアラブル心不全モニタリングデバイスが開発できれば、より一般的な心不全患者（特に高齢者）にも使用可能となる。(右図 完成イメージ図)



心不全患者全員が使用可能なウェアラブル心不全デバイスを開発することで、心不全急性増悪アラートを指標に早期発見・早期治療介入を行い心不全患者における急性増悪を回避、予後を改善させることが可能になる。具体的には、急性増悪アラートが表示された場合には、利尿剤頓服や遠隔で管理した上で医療者による電話や病院受診指示等の早期介入を行うような前向き研究を実施することを想定している。さらには、心不全急性増悪の検出感度が高ければ、健診等の心不全スクリーニングにも使用可能と考えている。