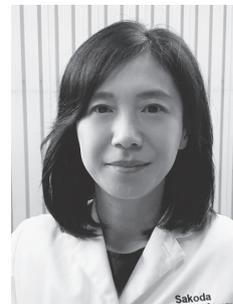


## 呼吸安定時間を用いた在宅心不全患者の遠隔モニタリングシステムの開発

\*<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科, \*<sup>2</sup>医療法人社団藤聖会富山西総合病院

迫田 実香\*<sup>1</sup>, 麻野井 英次\*<sup>2</sup>

Mika SAKODA, Hidetsugu ASANOI



### 1. はじめに

慢性心不全患者は、しばしば呼吸困難・起坐呼吸、浮腫・体重増加が進行し、入院治療が必要な状態になる。いったん入院する状態に至ると、その後厳格な薬物治療を行っても入院前の状態まで回復することが難しく、入退院を繰り返しながら心不全は進行する。この再入院は、患者や家族の身体的・精神的負担だけでなく、医療経済的にも大きな負担を強いることになる。再入院を回避するために、1990年代から今日まで様々な慢性心不全の在宅管理法が研究されてきた。心不全患者の再入院を防ぐ在宅管理の一つは、チーム医療により患者に自己管理の方法を教育することである。もう一つは遠隔モニタリングによる心不全増悪の早期検出・介入であるが、未だ心不全の再入院を効果的に減少させるところまではきていない。

### 2. 先行研究での遠隔モニタリングの課題

在宅で測定できる血圧、心拍数、呼吸数から心不全の増悪を早期に検出することは難しく、また体重、浮腫、自覚症状の増悪時では治療介入が遅すぎる。多くの心不全の進行は緩やかであるため、重症化しても患者は病識に乏しいことがある。事実、在床時間を増やすなど、無意識のうちに安静を多くとるようになり、自覚症状に変化がないと答える傾向がある。遠隔モニタリングによる心不全増悪の早期検出の難しさは、患者の症候以外に遠隔モニタリングでできる病態特異的な心不全指標がなかった点にある。2011年に植え込み型肺動脈圧センサが心不全再入院率の抑制に

有効<sup>1)</sup>と報告されたが、侵襲性が高く医療費も高額なため多くの患者には適用できないという問題がある。2012年、麻野井は慢性心不全に特異的な呼吸様式に着目し、呼吸の安定性を呼吸安定時間 (respiratory stability time, RST) で定量化するアルゴリズムを、新たに開発した遠隔モニタリングシステム (IMIZUNO-HOME, Innovative MonitorIng Zone Under Network Observation for HOme MEdicine) に実装した<sup>2)</sup>。IMIZUNO-HOMEでは在宅心不全患者の毎日の症状、バイタルサイン、服薬状況など13項目を追跡した。その結果、RST以外の追跡項目はいずれも心不全悪化の早期検出には有用ではなかった。

### 3. 心不全における呼吸不安定生の病態生理とRST

健康成人の終夜の呼吸は、高位中枢や運動筋から呼吸中枢への入力が増減されるため、もっぱら二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) 化学受容器反射を介する負帰還システムにより調節されている。工学的に負帰還システムは、情報の伝達が遅れてセンサの感度が亢進すると、不安定になる性質をもつ。反射性呼吸調節においても同様に、心不全による循環遅延と交感神経刺激による化学反射の亢進は、呼吸を不安定化し周期性呼吸 (Cheyne-Stokes呼吸) を誘発する (図1)。また、心不全で増加した中心血液量は胸郭内を占拠し、浅くて速い呼吸様式の原因になる。心不全患者の多くは動脈血酸素分圧が70 mmHg付近でも強い息苦しさを訴えるが、これは必ずしも肺うっ血による低酸素血症だけに起因するものではない。心不全患者の呼吸の乱れや息苦しさに肺の機械受容器が関与していることは、あまり知られていない。気管支周囲に存在する機械受容器が、肺動脈圧の上昇により引き伸ばされて発火し、迷走神経求心路を介して呼吸中枢を刺激し、過換気、呼吸の乱れ、息苦しさを誘発する。肺機械受容器はコラーゲン繊維できているため、間質の浮腫

#### ■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科  
(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 (医局))  
E-mail. m-sakoda@surg1.med.osaka-u.ac.jp

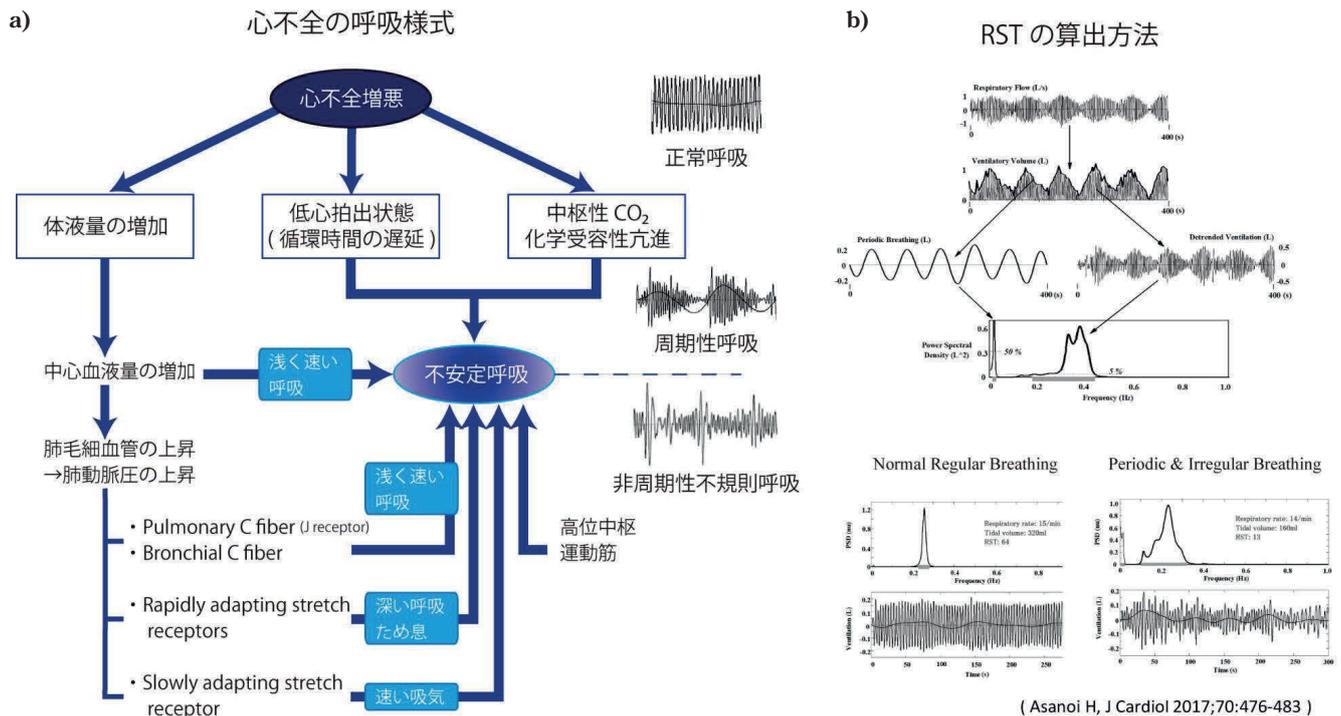


図1 慢性心不全における呼吸様式とRSTの算出

慢性心不全においては、肺の機械受容器反射を介する機序と、中枢の二酸化炭素化学受容器反射を介する機序が呼吸を不安定化する (a)。b) にはRSTの算出方法を示す。呼吸流量曲線から変換した換気量曲線の周波数密度分布を求め、その標準偏差の逆数を呼吸安定時間 (respiratory stability time, RST) とした。

によっても水を含んで伸び求心性刺激を増幅する。このように心不全では、二酸化炭素に対する化学受容器反射の変調と、肺うっ血に対する機械受容器反射の活性化により、過換気、周期性呼吸、不規則呼吸など不安定呼吸が起きやすい条件がそろっている。

RSTは呼吸の乱れや周期性呼吸が呼吸周波数の広域化に反映されることを利用して、心不全病態を検出するために考案された (図1)。周波数解析により周期性呼吸の超低周波数成分 (0.008~0.04 Hz) から不規則呼吸の高周波数成分 (0.1~0.5 Hz) までを広く抽出して、呼吸周波数分布の標準偏差の逆数を算出した。これにより呼吸安定性は周波数領域 (Hz) から時間領域 (秒) に変換されたRSTという生理学的指標で定量できるようになった。RSTが大きいほど呼吸が長時間安定しており、小さい (時間が短い) ほど呼吸が早く変動することを意味する。RSTのもう一つの特徴は、呼吸の周波数だけに着目し、振幅を考慮していない点にある。これにより、患者を拘束しない非接触センサであっても、呼吸周期だけからRSTを算出することができる。このように、RSTは遠隔モニタリング機器への適合性が高い指標でもある。

#### 4. RST 遠隔モニタリングシステムの開発

心不全の増悪をRSTにより早期にとらえようとする試みは、IMIZUNO-HOME (2012年) から始まった。IMIZUNO-HOMEは心不全患者の枕の下に敷いたピローセンサからの体動信号をノートパソコンで収集・自動解析し、結果を病院サーバに転送して医療従事者が毎日RST、呼吸数、心拍数を観察するシステムである (図2)。2019年に終了した国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究費による「在宅医療における再入院を阻止する革新的ICT遠隔モニタリング環境の構築、Innovative Tele-Monitoring Environment To Halt Ongoing Deterioration of Heart Failure-I: ITMETHOD-HF I」では、ベッドのシーツの下に敷いた薄くて柔らかいシートセンサで体動信号を記録した。収集したデータはベッドサイドのマイクロコンピュータでクラウドに転送し、クラウドで算出されたRSTを病院のコンピュータに毎日送信・表示した。2020年10月現在、AMEDの支援を受けた医師主導治験「在宅心不全患者の再入院を回避する革新的ICT遠隔モニタリング環境の有用性の検証—呼吸安定時間 (RST) ガイドによる心不全管理—: ITMETHOD-HF II」で用いているシステムは、医療機器

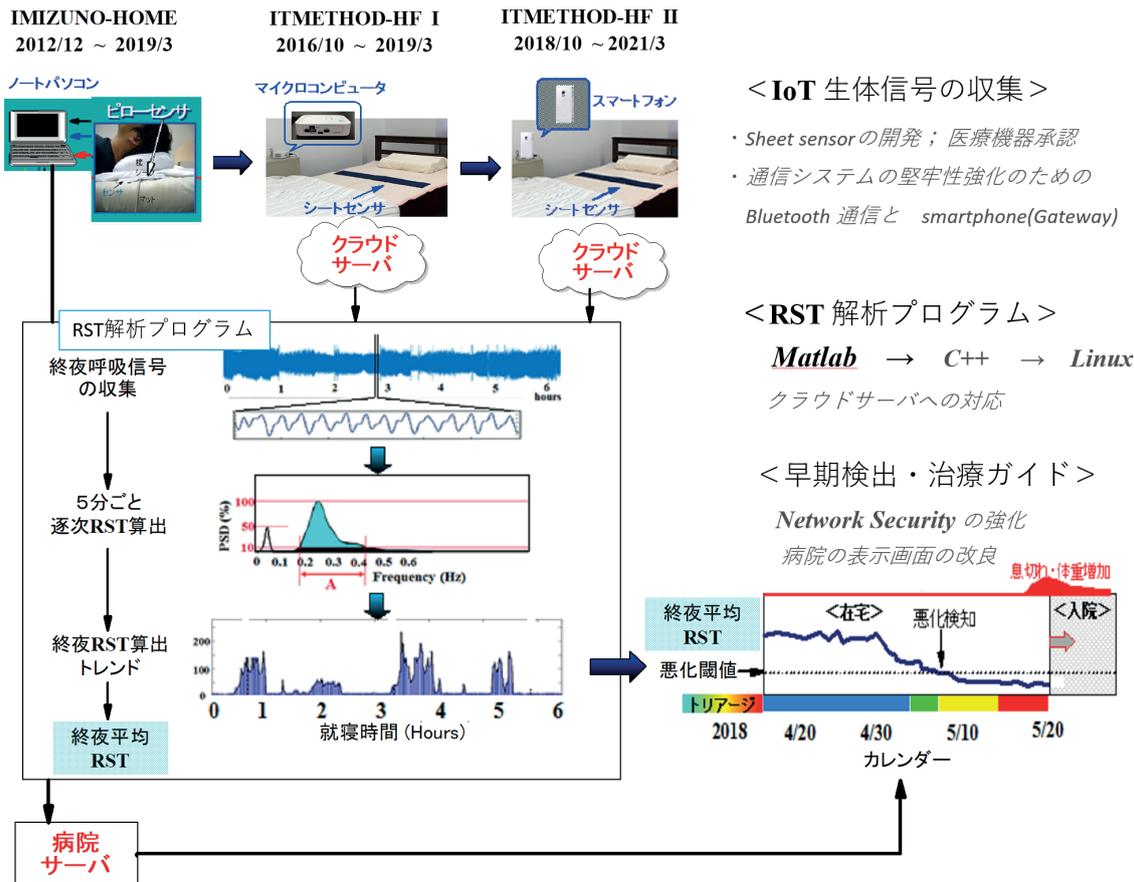


図2 在宅患者の遠隔モニタリングシステムの開発

2010年から2020年まで、①医療機器として使用できる非接触体動センサの開発、②RST解析プログラムのクラウドサーバへの実装、③ネットワークの安全性および病院での表示画面の改良を続けてきた。IMIZUNO-HOME, Innovative MonitorIng Zone Under Network Observation for HHome MEdicine (2012年に開発した遠隔モニタリングシステム): IoT, Internet of Things; ITMETHOD-HF I, Innovative Tele-Monitoring Environment To Halt Ongoing Deterioration of Heart Failure I (AMED研究費による臨床研究); ITMETHOD-HF II (AMED研究費による医師主導治験)。RST, respiratory stability time.

として承認されたシートセンサを使用し、ゲートウェイにはスマートフォンを用いて通信システムの堅牢性を強化した。また、RST解析プログラムを汎用性のあるLinuxに変換し、さらに製造販売に向けて、ネットワークの秘匿性の強化と医療従事者用の表示画面の改良を行った。この遠隔モニタリングシステムでは、終夜睡眠中のRSTだけでなく、呼吸数、心拍数、周期性呼吸の程度、体動の割合、臥床時間の推移を毎朝病院のコンピュータで観察することができる。

## 5. RSTに関する臨床研究

RSTに関する最初の報告は、心不全患者84例を10年間経過観察し、安静臥床時のRSTと予後との関係を検討した成績である。RSTが20 sec以下の症例は、RSTがそれより高い症例に比べて心血管死、総死亡とも有意に多く、RSTは独立した心不全の予後予測指標であることが明らかに

なった<sup>3)</sup>。心不全患者における終夜平均RSTについては、心不全の急性増悪による入院時と退院前の回復期を比較した成績 (PROST試験)がある<sup>4)</sup>。臨床的に心不全増悪から回復した症例では、低下していたRSTが有意に増加したが、回復しなかった患者ではRSTは不変のままであった。この成績はRSTが予後だけでなく、心不全の増悪や回復過程を鋭敏に反映する指標であることを示唆する。IMIZUNO-HOME (射水市民病院)では、10人の心不全患者を平均3.6年間観察した。実施期間約7年間に27件の心不全増悪例があり、RSTをガイドに外来治療強化を行った10件では入院を回避できた。また、心不全増悪による入院症例については、入院の約30日前からRSTが低下し始める場合が多く、退院後もRSTが回復しない場合には、早期に再入院することが多かった(図3)。RSTがなぜ心不全の増悪を鋭敏に検出できるかは、前述のPROST試験と大阪大学心臓血管外科における重症心不全症例の臨床研究で明

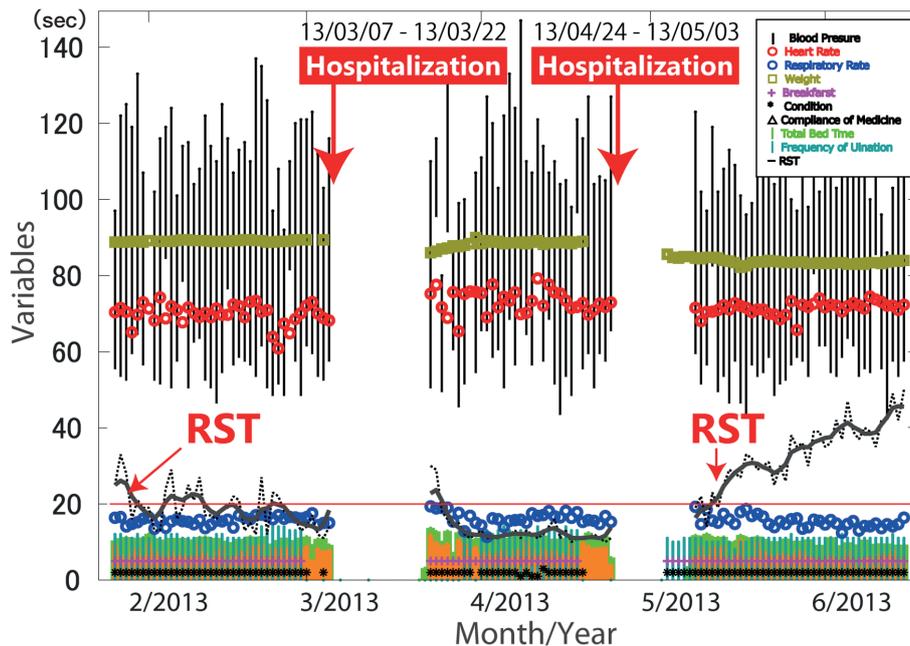


図3 心不全増悪症例のRSTの推移

入院の約1か月前よりRSTは20 sec以下に緩徐に低下している。退院後もRSTが20 sec未滿に低くとどまっていた場合には、十分な回復が得られていなかった可能性が高く、患者は再度入院した。退院後RST 20 sec以上に回復した場合には状態が安定しており、再入院には至らなかった。  
RST, respiratory stability time.

らかになった。PROST 試験ではRSTの変化が体重増加、末梢浮腫、および肺うっ血など、うっ血兆候と密接に関連(決定係数 = 0.56)していた。また、大阪大学における心機能検査所見と終夜平均 RST の検討では、RST は左室駆出率と有意な正相関を、また肺動脈楔入圧および脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide, BNP) とは有意な負の相関を示し、血行動態を忠実に反映していることがわかった。

ITMETHOD-HF I (大阪大学、その他5施設) の臨床試験では、心不全増悪入院および心不全死亡を早期に検出するための RST 低下のカットオフ閾値を検討した。17症例における13件の心不全増悪入院および死亡のRSTから、感度・特異度が最も高く入院予測に役立つRSTの低下レベルは20 secあった。2020年10月現在、これらの先行研究結果に基づき、保険収載を目指して医師主導治験 (ITMETHOD-HF II, 大阪大学、他5施設) を実施中であり、その結果は2年後に明らかになる予定である。

## 6. おわりに

これまでの研究成績から、心不全患者のRSTは20~50 secの範囲にある安定状態から、心不全の増悪に伴い漸減し、入院の数週間前から20 sec未滿に低下してくることがわかってきた。これがRSTを遠隔でモニタして心不全増悪

を早期に検知できると考えている理由である。RST遠隔モニタリングシステムは、心不全に病態特異性が高いRSTという指標を患者に負担をかけずに、在宅レベルで連続的に追跡できる点が優れている。RSTを算出する体動データ解析ソフトウェアは、慢性心不全患者の在宅管理・治療計画のありかたを一新し、「新しい治療介入戦略」を策定する可能性を秘めたプログラム医療機器である。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al: Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* **377**: 658-66, 2011
- 2) 麻野井英次: 在宅医療における先進的ICT遠隔モニタリングシステム —課題・対策・展望—. *全自病協雑誌* **55**: 21-31, 2016
- 3) Asanoi H, Harada D, Oda Y, et al: Independent prognostic importance of respiratory instability and sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* **70**: 476-83, 2017
- 4) Takagawa J, Asanoi H, Tobushi T, et al: Multicenter, Prospective Study on Respiratory Stability During Recovery From Deterioration of Chronic Heart Failure. *Circ J* **83**: 164-73, 2018