

呼吸安定時間 (RST) 遠隔モニタリングシステム

*¹大阪大学国際医工情報センター, *²医療法人社団藤聖会富山西総合病院,

*³大阪大学大学院医学系研究科最先端再生医療学共同研究講座,

*⁴大阪大学医学部附属病院未来医療開発部, *⁵大阪大学大学院心臓血管外科, *⁶ハートラボ株式会社

麻野井 英次*^{1,2}, 笹井 雅夫*³, 迫田 実香*⁴, 宮川 繁*⁵, 松田 英利子*⁶,
平尾 美樹*⁶, 池川 直*⁶

Hidetsugu ASANOI, Masao SASAI, Mika SAKODA, Shigeru MIYAGAWA,

Eriko MATSUDA, Miki HIRAO, Sunao IKEGAWA



1. 目的

再入院や予後不良のリスクが極めて高い心不全に対して、近年、在宅患者の心不全増悪を検出する遠隔モニタリングが臨床に応用されるようになった。しかしその成否は、どのような生体指標を追跡するかに大きく依存する。バイタルサインや体重は毎日追跡できる半面、心不全の病態特異性に乏しく早期検出能力がほとんどない。一方、肺動脈圧などの心内圧は病態特異性が高いものの、患者に対する侵襲性が高く高額であり、患者による送信操作が必要であるため、適用は限定される。2010年、麻野井は、心不全が顕性増悪する前から睡眠中の呼吸が不安定化することに着目し、その乱れを定量化する生体指標として呼吸安定時間 (Respiratory Stability Time, RST) を発明した¹⁾。「RST[®]算出プログラム」は、この技術を基盤に大阪大学とハートラボ社の連携によって実用化され、2024年8月に厚生労働省からクラスII (管理医療機器) のプログラム医療機器 (Software as a Medical Device, SaMD) として承認された。2017年～2019年に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受けて大阪大学が中心となり、2017年から在宅心不全患者の再入院を回避するためのRST遠隔モニタリングの有用性を検討する多施設共同臨床試験 (Innovative Tele-Monitoring Environment To Halt Ongoing Deterioration of Heart Failure, ITMETHOD-HF-I, および2019年から医師主導治験 ITMETHOD-HF-II, がスタートした。

■ 著者連絡先

医療法人社団藤聖会富山西総合病院
(〒939-2716 富山県富山市婦中町下轡田1019)
Email. hasanoi@knh.biglobe.ne.jp

2. 方法

1) 心不全におけるRSTの病態生理と心不全増悪から回復における変化

正常睡眠中では高位中枢や運動筋から呼吸中枢への外部入力が遮断され、呼吸はもっぱら二酸化炭素依存性の負帰還システムにより制御されるため、Non-REM (rapid-eye-movement) 睡眠中は非常に規則正しい呼吸が持続する。この呼吸の規則性を呼吸周波数分布 (標準偏差) の逆数として定量化したのがRSTであり、同じ呼吸パターンが持続する時間 (秒) に相当する。心不全が増悪すると、2つの機序で呼吸は不安定化し、RSTは短縮する。1つは、肺動脈圧の上昇や肺間質のうっ血が肺内にある4つの伸展受容器を刺激し、迷走神経求心路を介して反射的に呼吸を攪乱する (非周期性不規則呼吸)。もう1つは、心不全の低心拍出状態による循環遅延が負帰還システムを不安定化し、周期性呼吸を誘発してRSTが短縮する。実際に心不全が増悪して入院した患者41例において、治療による心不全の改善とRSTとの関連性、およびRST改善の規定要因を多施設臨床試験 (PROST試験) で検討した²⁾。

2) RSTによる心不全増悪入院の検出能

2017年～2019年に実施した臨床試験ITMETHOD-HF-Iでは、連日終夜の呼吸信号を無拘束・非接触センサ技術により収集して、クラウドサーバに転送し、終夜RSTの解析結果を病院のビューワに表示できる全自動RST遠隔モニタリングシステムを用いた。このシステムにより、日々のRSTの推移から在宅心不全患者の増悪入院をどれくらい高い感度・特異度で検出できるか検討した³⁾。

3) RSTによる不顕性心不全増悪の早期検出

2019年～2021年に実施した医師主導治験ITMETHOD-

HF-IIでは、在宅心不全患者を無作為に通常治療群(対照群) 31例とRSTモニター群(RST群) 35例に分け、①RSTが心不全の顕性増悪に先行する潜在性増悪をどれだけ早期に検出できるか、②増悪入院を回避できるRSTの回復閾値はどのレベルにあるかを検討した。

3. 結果

1) 心不全増悪からの回復におけるRSTの変化

心不全増悪により入院した重症患者において、RSTと拡張期肺動脈圧(dPAP)を同時追跡した。治療前のdPAP \geq 18 mmHgでRST=10秒から、治療後にはdPAPは \leq 14 mmHgに低下、RSTは \geq 40秒に回復し、両者には負の相関が認められた。PROST試験では、入院時低下していたRSTは心不全の改善に伴い回復し、終夜RSTには90分のREM-NonREMの睡眠周期が出現した。またRSTの回復は肺うっ血、浮腫、体重など、うっ血兆候の改善と有意な相関を認めた²⁾。

2) RSTによる心不全増悪入院の検出能

ITMETHOD-HF-Iでは、17例の比較的重症の在宅心不全患者を対象に、1年間RST遠隔モニタリングを実施した。この間、心不全の悪化により入院イベントは12件発生し、うち11件では入院前からRSTの低下が確認された。ROC(receiver operating characteristic)曲線から増悪入院を判別する感度が90.0%、特異度が81.7%、AUC(area under the curve)が0.85と最も高かったRST判別閾値は20秒であった³⁾。すなわち、RSTが20未満に低下すると、心不全増悪入院に至る可能性が高いことが明らかになった。

3) RSTによる不顕性心不全の早期検出能

ITMETHOD-HF-IIにより、増悪入院に至る顕性増悪が始まる時期より1か月以上前から、すでに無症候性のRST低下が出現していることが証明された。また、心不全増悪に対する治療強化により、入院を回避できるRSTの回復レベルも同定することができた。

4. まとめ

RSTは肺うっ血と低心拍出状態という心不全に特異的な2つの病態を、1つの時間指標として可視化したものである。「RST[®]算出プログラム」は、心不全患者の睡眠中の呼吸パターンを非侵襲・非接触でモニタリングして、不顕性心不全増悪の早期発見を可能にするプログラム医療機器(SaMD)である。在宅心不全患者のRST遠隔モニタリング試験および試験ITMETHOD-HF-I、ITMETHOD-HF-IIの成績から、増悪入院を回避するためのRSTガイド治療の臨床的基準を明らかにすることができた。現在この基準を用いて、全国28施設でRST遠隔モニタリングによる在宅心不全患者に対するRSTガイド治療の臨床試験(ITMETHOD-HF-III)が進行中である。

5. 独創性

在宅心不全患者の不顕性増悪を、早期から非侵襲的かつ安価に自動検出できる生体指標RSTを計算する「RST[®]算出プログラム」は世界的にみても類をみない。これを搭載した全自動RST遠隔モニタリングシステムは、心不全の再入院を回避する新しい心不全管理体制をもたらす可能性がある。

利益相反の開示

宮川 繁：【研究費・寄附金】ハートラボ株式会社
池川 直：【役員・顧問職】ハートラボ株式会社代表取締役社長
その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 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
- 2) Takagawa J, Asanoi H, Tobushi T, et al; PROST Investigators: Multicenter, Prospective Study on Respiratory Stability During Recovery From Deterioration of Chronic Heart Failure. *Circ J* **83**: 164-73, 2018
- 3) Sakoda M, Asanoi H, Ohtani T, et al: Early Detection of Worsening Heart Failure in Patients at Home Using a New Telemonitoring System of Respiratory Stability. *Circ J* **86**: 1081-91, 2022