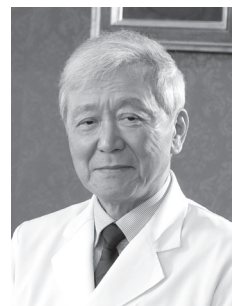


## 呼吸信号センシング技術の臨床応用

大阪大学国際医工情報センター, 医療法人社団藤聖会 富山西総合病院

麻野井 英次

Hidetsugu ASANOI



### 1. 心不全における呼吸一循環連関

安静および運動時を通じて、呼吸数と心拍数がおおよそ1:4の関係にあることから明らかなように、呼吸器系と循環器系は外界から体内に酸素(O<sub>2</sub>)を取り入れ、二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)を体外に排泄するために密接に連携している。呼吸調節は動脈血のCO<sub>2</sub>やO<sub>2</sub>をモニタし、これを一定に保つべく換気量を変動させる負帰還システムを形成している(図1左)。深い呼吸では、①吸気時に横隔膜神経活動と同期して、交感神経系が賦活し迷走神経系が遮断され(ゲート効果)、心拍数は増加する。吸気時の頻脈は増大した静脈還流とともに肺血流量を増やし、肺換気量の増加にマッチさせる(換気・血流均等)<sup>1)</sup>。心不全において呼吸性心拍変動が減弱していることは臨床的意味がある。中心血流量が多い心不全では呼吸による肺血流の変動が少ないため、心拍数を変動させる必要がない。一方、②吸気時には肺の伸展が気管に存在するslowly adapting stretch receptorを刺激する。この肺伸展受容器からのインパルスは迷走神経求心路(A繊維)を介して弧束核に伝わり、Bötzing complex, 疑核を経由して、反射的に交感神経を抑制する<sup>2),3)</sup>。

このように、交感神経活動は吸気時に横隔膜神経活動と同期して亢進し、肺伸展反射により抑制される二重の呼吸支配を受けているが、ヒトにおいては肺伸展反射による抑制効果がより強力であることが報告されている。肺伸展反射の作動様式を、呼吸信号と同時記録した腓骨神経の筋交感神経活動(MSNA)との相互相関関数で示す(図2)。ラグ

時間がプラス1.5秒において明らかに負の相関を認めることから、肺の伸展に1.5秒遅れてMSNAが抑制されていることがわかる<sup>3),4)</sup>。呼吸による交感神経の抑制効果は規則正しく深い呼吸ほど大きく、浅く不規則な呼吸では小さい<sup>4)</sup>。

心不全患者に認められる代表的な不安定呼吸は、図1右に示すように、Cheyne-Stokes呼吸に代表される周期性呼吸と浅く速い不規則な非周期性呼吸である。心不全では動脈血中のCO<sub>2</sub>分圧を一定に保つ呼吸調節の負帰還システム(図1左)が、CO<sub>2</sub>化学反射感受性の亢進と低心拍出状態による循環遅延により不安定化し、周期性呼吸を誘発する。また心不全による肺動脈圧の上昇や間質のうっ血は、呼吸への作用が異なる4つの肺伸展受容器を刺激して呼吸中枢を攪乱し、浅く速い不規則呼吸を誘発する。心不全が増悪すると一人の患者で浅く速い不規則呼吸と周期性呼吸とが混在して認められるようになる。浅い不規則呼吸は交感神経の抑制効果を弱め<sup>4)</sup>、周期性呼吸は無呼吸による低酸素血症が交感神経を刺激し、いずれも交感神経亢進を助長して心不全を増悪させる悪循環を形成する。

### 2. 心不全増悪の生体指標としての呼吸安定時間

心不全治療法の進歩にもかかわらず、心不全は依然として再入院や予後不良のリスクが極めて高い症候群である。再入院を回避し予後を改善するためには、心不全増悪の早い段階から適切な治療介入が必要である。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システムが臨床に応用されるようになったが、その成否はどのような指標を追跡するかに大きく依存する<sup>5)</sup>。従来、心不全モニタリングで用いられてきた血圧、心拍数、呼吸数、あるいは体重などの指標は毎日追跡できるが、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、植え込み型心内圧テレメトリによる肺動脈圧モニ

#### ■ 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)  
E-mail. hasanoi@kmh.biglobe.ne.jp

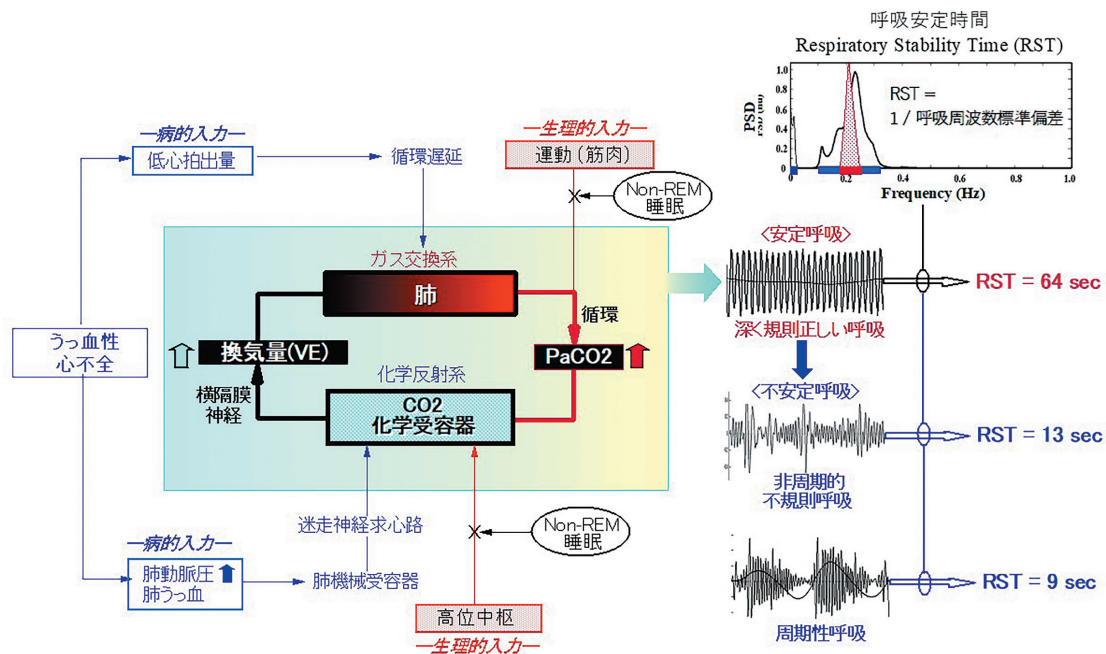


図1 心不全による睡眠中の呼吸調節の不安定化

心不全患者の睡眠中は二酸化炭素負帰還システムへの生理的入力が増減されて規則正しくなくなった呼吸リズムを、肺うっ血と低心拍出状態という病的入力が増乱する。呼吸安定時間 (RST) はこの呼吸の乱れを定量する指標である。

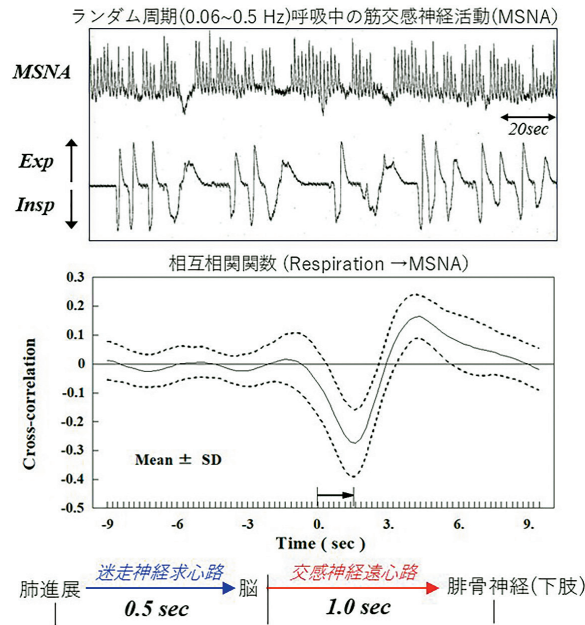


図2 呼吸性交感神経遮断

深い吸気から1.5秒遅れて交感神経は効果的に抑制されるが、浅く不規則な呼吸はその抑制効果が乏しい。

タ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、患者による送信操作が必要であるため、適用対象は限定される<sup>6)</sup>。そこで、心不全が増悪すると浅く速い不規則呼吸や周期性呼吸など呼吸が不安定化することに着目して、これら2つの呼吸の乱れを定量できる生体指標、呼

吸安定時間 (Respiratory Stability Time, RST) を考案した<sup>7)</sup> (図1右)。浅く速い不規則呼吸は0.1~0.5 Hzの呼吸周波数帯域でとらえることができ、周期性呼吸は0.008~0.04 Hzの超低周波数成分として検出できる。したがって、心不全重症化に伴う呼吸の乱れはこれら呼吸周波数帯域の広域化

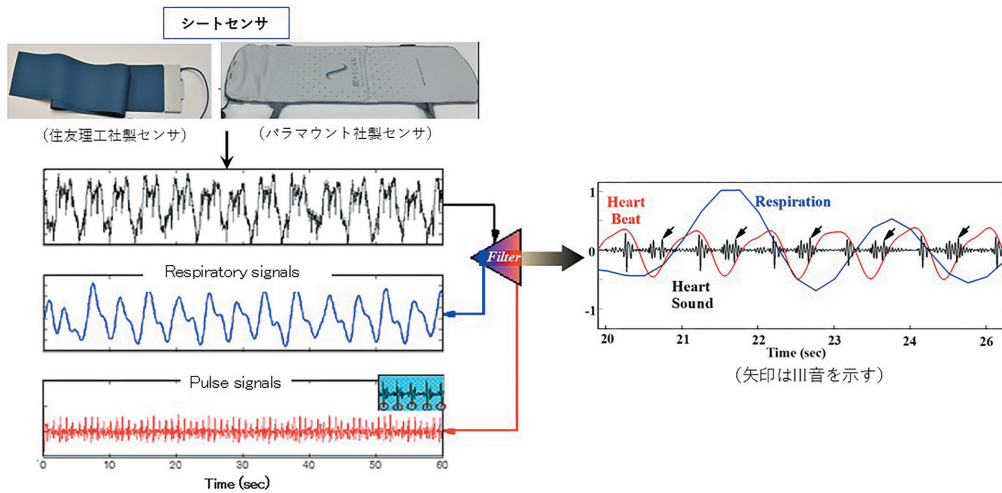


図3 シート型圧電センサによる体動信号の収集と呼吸・心拍・心音信号の抽出

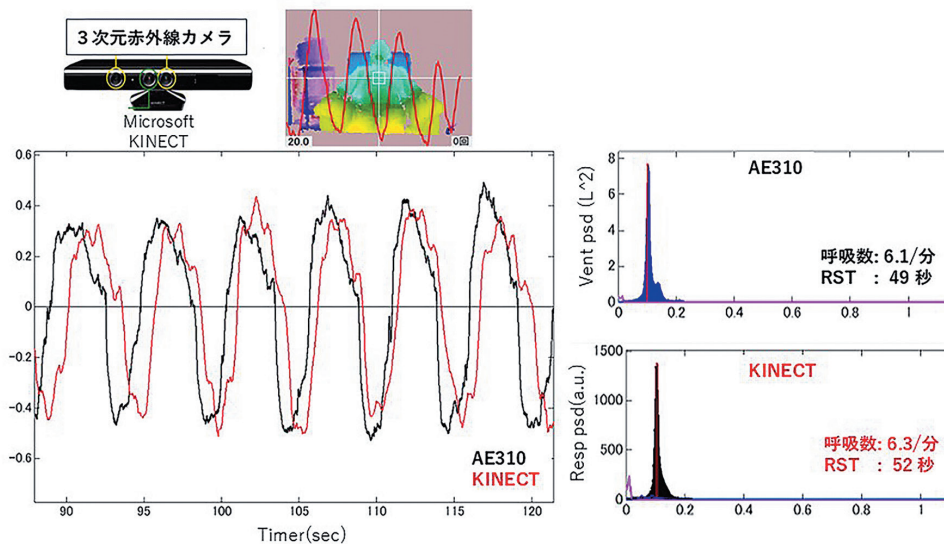


図4 3次元赤外線カメラ (KINECT) と呼気ガス分析装置 (AE-310) による呼吸信号の同時記録  
両者の呼吸信号とその周波数成分, および算出された呼吸数とRSTはよく一致している。

として現れるため、呼吸の周波数成分の分布（標準偏差）の逆数でRSTを定義した。RSTの単位は時間（秒）であり、同じ呼吸パターンが持続する時間（秒）に相当し、呼吸が不安定化するほどRSTは短縮する<sup>7), 8)</sup>。

心不全の増悪をRSTで検出するための呼吸計測時間帯は、毎晩23時から翌朝5時までの終夜6時間とした。それは、正常睡眠中に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るため（図1左）、健常者の呼吸はもっぱらCO<sub>2</sub>依存性負帰還システムにより制御され、Non-REM (rapid eye movement) 睡眠中は非常に規則正しい呼吸が持続する。かかる状況で肺うっ血や低心拍出状態があれば、正常呼吸は攪乱されRSTは低下する。RSTを心不全増悪の早期検出に

応用する場合は、患者に全く負担をかけないセンサシステムで毎晩呼吸を経時的に計測し、RSTを追跡する必要がある。

### 3. 非接触呼吸センサによる呼吸信号の抽出

終夜のRSTを毎日追跡するためには、非接触・無拘束センサで終夜生体信号を全自動で収集して、抽出された呼吸信号からRSTを算出し、病院のディスプレイに毎日表示するRST遠隔モニタリングシステムを構築する必要がある。生体信号を非接触・無拘束で検出できるセンサとしてベッドに敷くシート型センサと3次元赤外線カメラを検討した（図3、図4）。

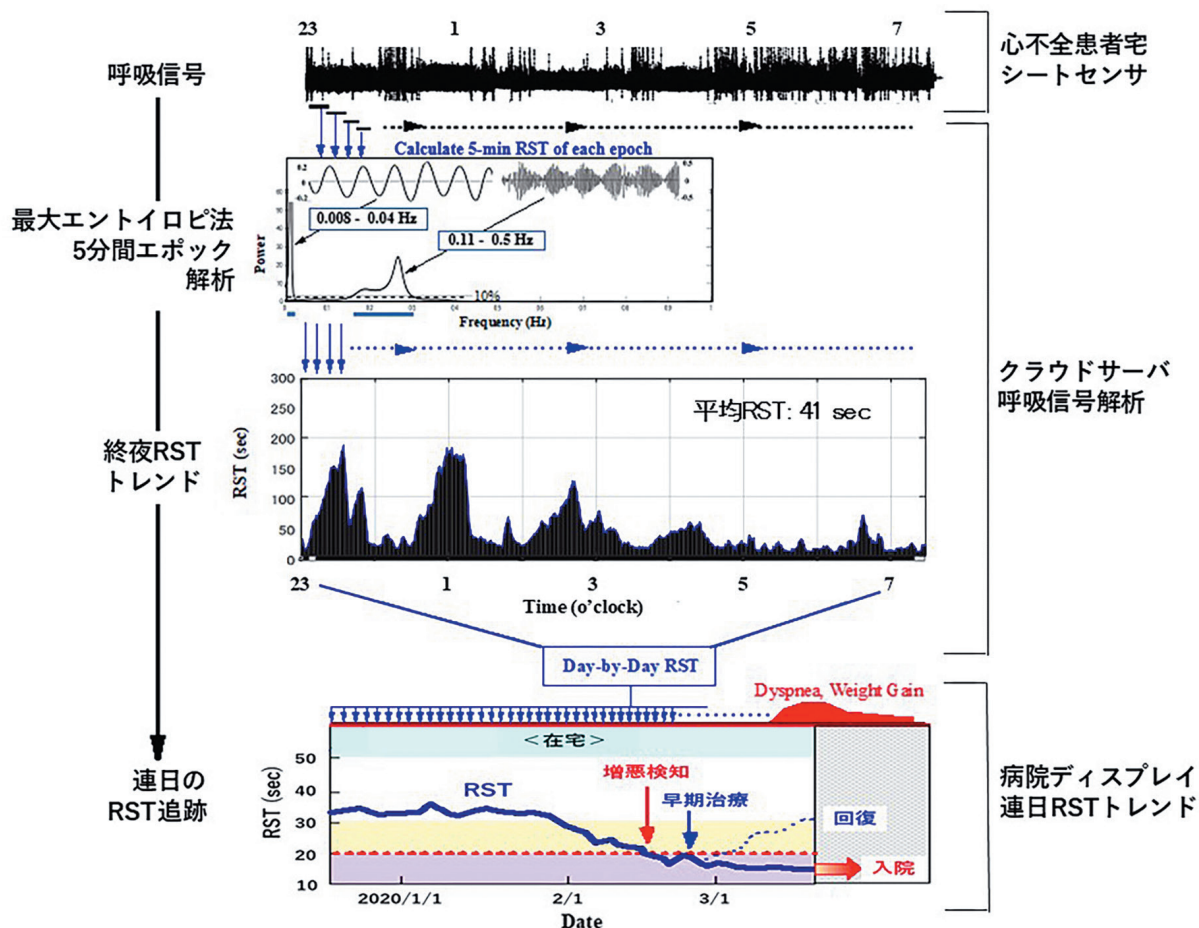


図5 RST遠隔モニタリングシステムによる連日RSTの追跡

健常者や安定心不全では、終夜RSTにREM-NonREM睡眠に一致する90分リズムが認められる。連日のRSTトレンドが20秒未満に低下した場合には、増悪入院のリスクが高まる。

#### 1) シートセンサによる呼吸信号の計測

シートセンサには、体動などを高感度で検出できる圧電センサが多く使われている(図3左)。寝具のシートや布団の下にセンサを敷くことにより、患者に直接接触せず無拘束で体動信号を収集し、種々のフィルタ技術を使って呼吸信号、心拍動信号を別々に取り出すことができる。圧電センサのサンプリング周波数をさらに上げることにより、図3右に示すように心音信号も同時に抽出することが可能である。

#### 2) 赤外線センサによる呼吸信号の計測

図4左に呼気ガス分析装置「AE-310」(ミナト医科学)による換気量と、3次元赤外線カメラ「KINECT」(Microsoft)で測定した胸壁運動(赤色)の同時記録を示す。後者は一定の時間遅れをもって前者と完全に一致しており、それぞれの周波数分布(最大エントロピー法)も極めて類似し、計測された呼吸数、RSTはほぼ同じである(図4右)。

#### 4. RST遠隔モニタリングシステムの心不全患者への臨床応用

##### 1) RSTの心不全重症度評価への応用

RST遠隔モニタリングには、センサ設置の利便性と信号処理の自由度が高いシートセンサを用いた。シートセンサにより収集された終夜6時間の体動信号から呼吸信号を抽出し、50秒ずつずらした5分間の呼吸信号のRSTを逐次解析して、終夜のRSTトレンドを作成した(図5中段)。健常者や軽症心不全では、RSTは睡眠周期と同じ1.5時間(90分)周期で変動しており、特にNon-REM睡眠に対応した高い呼吸安定時間帯が認められた。したがって、終夜平均RSTの大きさはNon-REM睡眠における呼吸安定化の程度に依存している。

多施設共同試験(PROST試験)では、急性増悪により入院した40例の心不全患者を対象として、増悪入院時と回復して退院直前の終夜RSTと呼吸数を比較した<sup>8)</sup>。図6に赤

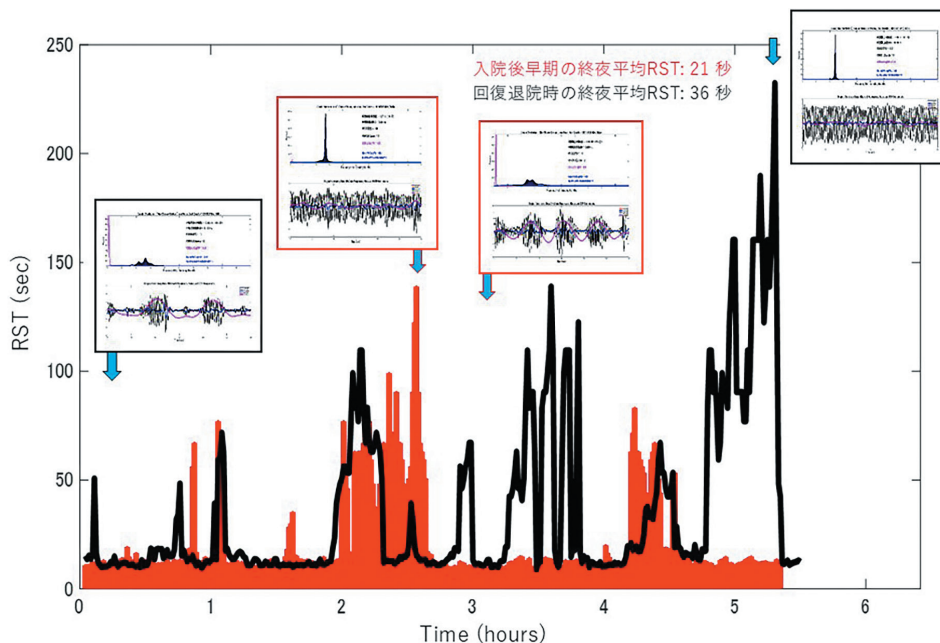


図6 心不全増悪入院から退院までの終夜RSTの回復  
退院時には平均RSTが30秒以上に回復し、終夜RSTトレンドにREM-NonREMの90分周期が出現している。

い線で示す増悪入院直後のRSTは、ほとんどの時間帯で15秒以下に低下しており、終夜平均RSTは21秒と短縮していた。これに対して、退院前のRSTトレンドには明瞭な90分周期が現れており、平均RSTは36秒に回復していた。一方、終夜平均呼吸数は増悪期で16回/分、回復期で15回/分と差がなく、全症例で検討しても、終夜呼吸数から心不全の悪化状態を判別することはできなかった。入院治療によるRSTの回復は肺うっ血、体重、浮腫の改善とも関連していた(決定係数: 0.56)。

## 2) 在宅心不全患者に対するRST遠隔モニタリングの有用性

### ① IMIZUNO-HOME: 心不全増悪指標とRST

在宅患者の心不全増悪を早期に検出するために、RSTを新たに開発した遠隔モニタリングシステム (Innovative MonitorIng Zone Under Network Observation for HOme Medicine, IMIZUNO-HOME) に実装した。これは2009年の総務省「ICTを活用した地域住民の安心・安全のためのまちづくり: ユビキタスタウン構想推進事業」に射水市・射水市民病院が採択され、実施したプロジェクトである<sup>9)</sup>。IMIZUNO-HOMEでは、連日終夜の呼吸信号を無拘束・非接触センサ技術(金沢大学工学部山越憲一教授よりご提供)により収集して、病院サーバに転送し、終夜RSTの解析結果を病院のディスプレイに表示できる全自動RST遠隔モニタリングシステムを構築した。

本プロジェクトでは、2010~2019年まで10人の在宅心

不全患者を平均3.6年間(最長6.4年間)追跡した。実施期間中に27件の心不全増悪例があり、そのうち10件で入院を回避できた。心不全増悪による入院症例では、入院の約30日前(2週間~1.5ヶ月前)からRSTの低下が始まっていた。また、退院後もRSTの低下が持続し回復しない場合には、退院後1ヶ月以内の早期に再入院する症例が多かった。このプロジェクトでは、RST以外に症状や体調、体重、バイタルサイン、服薬状況、食事量、排尿回数など13項目を遠隔で同時に追跡した結果、心不全の増悪検出能はRSTが最も優れていた。

### ② ITMETHOD-HF-I: RSTによる心不全増悪入院の検出閾値

2017~2019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に多施設共同臨床試験(Innovative Tele-Monitoring Environment To Halt Ongoing Deterioration of Heart Failure-I, ITMETHOD-HF-I)を実施した。本試験ではRST遠隔モニタリングシステムを改良して、収集した体動信号をクラウドサーバに自動転送、解析された終夜RSTを病院のビューワに表示した。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年間追跡し、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<sup>10)</sup>。心不全の悪化による入院イベントは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(受信者動作特性)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。すなわち、RSTが20未満に低下すると増悪入院に至る危険性が高いことが明らかになった。

### ③ ITMETHOD-HF-II：RSTによる不顕性心不全増悪の早期検出

2019～2021年にAMEDの支援で、大阪大学が中心に実施した多施設共同医師主導治験ITMETHOD-HF-IIでは、大阪大学と住友理工株式会社が共同開発したシートセンサを用いた。在宅心不全患者を無作為に通常治療群(対照群)31例、RSTモニタ群(RST群)35例に分け、①RSTが心不全の顕性増悪に先行する不顕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。

その結果、増悪入院に至る顕性増悪の出現より40日先行して、RST<20秒への低下(不顕性増悪)が始まっていた。さらに、顕性増悪から追加した治療介入によりRSTが $\geq 30$ 秒に回復した場合には、増悪入院を防ぐことができた。本治験により、RST遠隔モニタリングにより在宅心不全患者の不顕性増悪の早期検出と早期治療を可能にするRST閾値と、増悪入院を回避できるRSTの治療目標値が明らかになった<sup>11)</sup>。

### ④ ITMETHOD-HF-III：在宅心不全患者に対するRSTガイド治療

在宅心不全患者のRST遠隔モニタリング試験ITMETHOD-HF-I、および医師主導治験ITMETHOD-HF-IIの成績から、①早期治療介入を可能にするRSTの低下閾値と、②増悪入院を回避できるRSTの回復レベル、という2つのRST基準が明確になった。現在、全国28施設で在宅心不全患者を対象として、パラマウント社製シートセンサを搭載したRST遠隔モニタリングシステムを用いて、このRST基準の有用性を検証する臨床試験(ITMETHOD-HF-III)が進行中である。

## 5. 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<sup>®</sup>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・非接触センサで追跡して、不顕性心

不全増悪を早期に発見し、回復への治療をガイドするプログラム医療機器(SaMD)である。これを搭載した全自動RST遠隔モニタリングは、在宅心不全患者の再入院を回避する新しい心不全治療管理システムとなる可能性がある。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Hayano J, Yasuma F, Okada A, et al: Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* **94**: 842-7, 1996
- 2) Spyer KM: The Central nervous organization of reflex circulatory control. In: Loewy AD and Spyer KM, eds. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York: Oxford Univ, 168-88, 1990
- 3) Goso Y, Asanoi H, Ishise H, et al: Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation* **104**: 418-23, 2001
- 4) Harada D, Asanoi H, Takagawa J, et al: Slow and deep respiration suppresses steady-state sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure: from modeling to clinical application. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **307**: H1159-68, 2014
- 5) Greene SJ, Bauersachs J, Brugsats JJ, et al: Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* **81**: 413-24, 2023
- 6) Brugsats JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, et al; MONITOR-HF investigators: Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet* **401**: 2113-23, 2023
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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—。全国自治体病協誌 **55**: 21-31, 2016
- 10) 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
- 11) Asanoi H, Sakata Y, Kinugawa K, et al: Early detection of subclinical worsening heart failure using respiratory stability telemonitoring system. *Circ J* 2026, in press