

体外ジャケット式テレメトリーのデータ評価法の検討

○坂井勝彦*1, 水流功春*1 *1プライムテック株式会社 研究支援部

プライムテック株式会社

1. Introduction

近年、医薬品開発の非臨床・安全性試験における一般毒性試験では、体外ジャケット式テレメトリーによる評価を実施する試験系の割合が多くなってきた。しかし体外ジャケット式テレメトリーで測定された心電図波形データは、埋込型テレメトリー送信器からのデータよりはノイズが多く、また従来用いられる拘束下での短時間の心電図測定では検出されていなかった不整脈の起因特定に困窮している現状である。その反面、体外ジャケット式テレメトリー法は埋込型テレメトリー法と比べ埋め込み手術が不要で非侵襲的、また拘束下心電図測定と比べると自由活動下での長時間測定可能であり、そして臨床試験と同様の測定法で評価ができる大きな利点を有したバランスの良い測定法である。

しかし、現実問題1頭から計測されたデータ量は多く、一般毒性試験になると雌雄各およそ20頭使いそれに加え薬剤の影響を捉えるため投与後も経時的に評価時点があるため、1試験あたりの測定データは膨大になり、それに比例して解析工数も多くなり、さらには適切な解析も求められる現状である。

本題では、体外ジャケット式テレメトリー(JET System)でカクニザル Macaca fascicularis から得られた心電図(ECG)データを用いて、データ収集・解析ソフトウェア Ponemah の不整脈検出機能 Data Insights を使用して、膨大なデータを短時間で効率的、および適切に評価することを目的に、【検討-1 効率的なECG解析方法の検討】、【検討-2 アーチファクト除去を目的としたデータクリーニング方法の検討】、および【検討-3 ECG解析にJ波を考慮したデータ評価法の検討】を行ったので報告する。

2. Materials & Methods

【Animals】

カクニザル Macaca fascicularis(雄 4頭,雌 4頭,体重 2.0 - 5.5 kg.)、摂餌と給水: 約100g/日の自由摂餌と自由給水、明/暗期のサイクル: 12/12時間(明期 7:00 to 19:00)¹⁾。

【Hardware】

ECGデータはJET System²⁾ [Data Sciences International: 以下DSI] を使用して、動物の皮膚に前処理を行い、貼付用心電図用ディスポ電極を I 誘導、II 誘導に装着して伸縮性の粘着包帯で固定し動物用ジャケットで保護した。JET本体からBluetoothで受信機を経由して Ponemah4.9 [DSI] で記録した。記録されたデータを Ponemah 6.41 [DSI] を用いて解析した。

【検討-1 (ECG解析の効率化検討)】

ECG波形は個体差があり共通の解析アルゴリズムでは適切な解析が難しいため、現在の主流は個体ごとにECG波形のライブラリーを構築し、それを基に解析を実施するテンプレート解析が行われている。解析者が目視でライブラリー波形を選択した場合と、Data Insights³⁾の機能を利用して選択した場合の比較検討を行った。

【検討-2 (データのクリーニング検討)】

体外ジャケット式テレメトリーでは送信器本体および電極が非侵襲的に体外に設置されているため、電極の設置状態の修正、機器の不具合の対応が即座にでき、長時間のECG波形の確実な取得が実現した。その結果、得られた大量のデータから、体動などに起因するノイズを除去するためのデータクリーニング手法の比較をRawData、2 S.D.範囲および20%拍動変化(DI)を基に検討した⁴⁾。

【検討-3 (J-Tpeak, Tpeak-Tend analysis)】

QRS波の終末部に現れる小さく鈍なノッチはJ波と呼ばれており、Osborn (1953)⁵⁾は、アシドーシスを起こした低体温のイヌにおいて、この波を認めたことを報告し、このような状態では心室細動に極めて移行しやすいことを併せて指摘した。また、Brugada症候群とJ波の関連性が注目されるようになってきたため、今回、ECG解析後のQTcB、J-T PeakとT Peak-T endを3Dプロットし可視的な解析を検討した。

3. Results

【検討-1 (ECG解析の効率化検討)】

手動で雌雄ともに、Template match% が停滞傾向があり、雄2例雌1例がTemplate match 95%に届かなかった。Data Insights利用では全例がTemplate match 95%を達し、ライブラリー登録数も3~9波形であった。

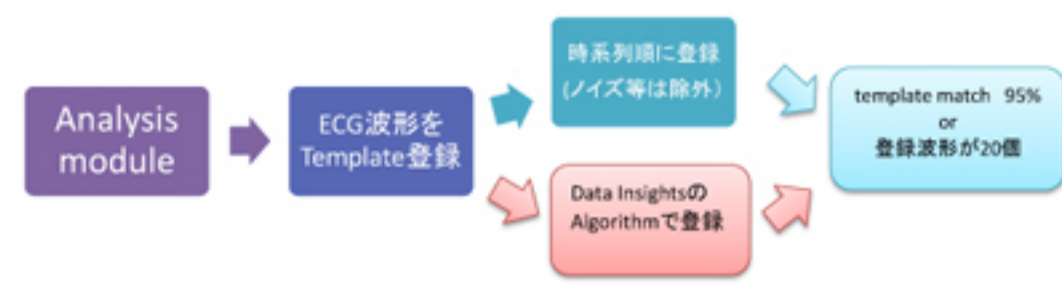


図1:手動およびData Insightsの解析手順

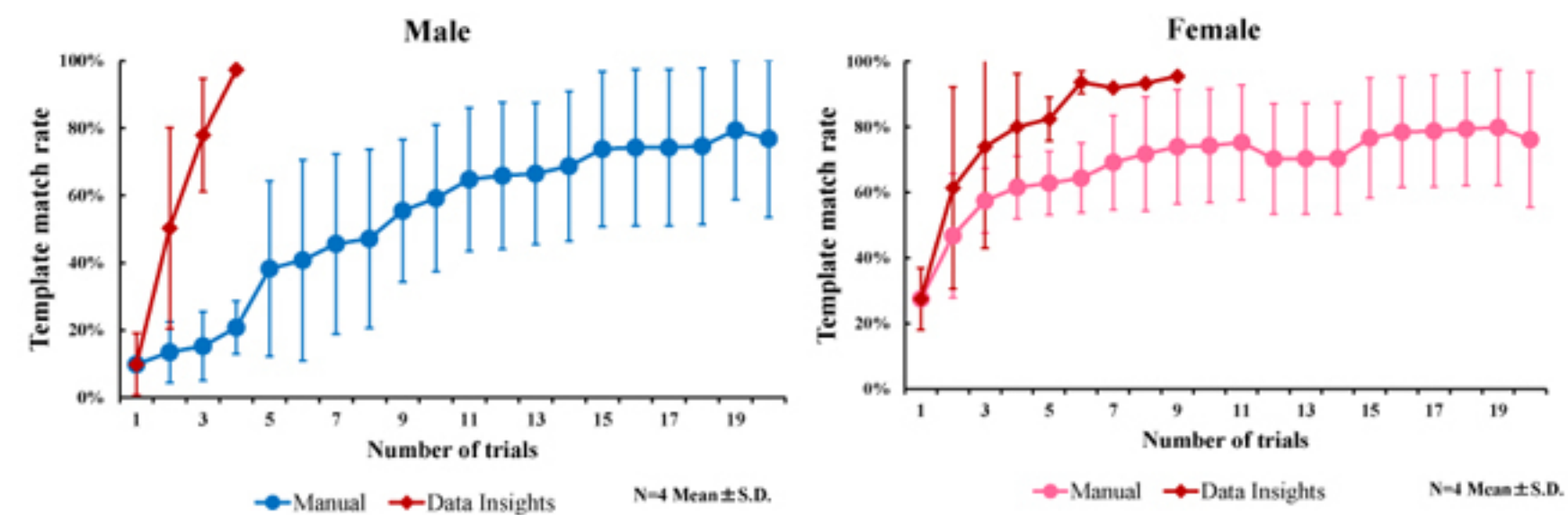


図2:ライブラリー登録波形数の比較

【検討-2 (データのクリーニング検討)】

1波形ごとにRR IntervalをPoincare's Plotしたところ、雌雄ともに、平均±2 S.D.の範囲外をデータクリーニングするとデータの散布状態は不自然になった。それに比べ波形間とのRR Intervalの拍動変化(DI)が20%を超えるものをデータクリーニングすると自然なデータの散布状態になった。また、雌雄ごとに平均、S.D.を比べると、平均の変化は少ないが、データのばらつきが大きさがRawdataから2 S.D.、20%DIは小さくなった。

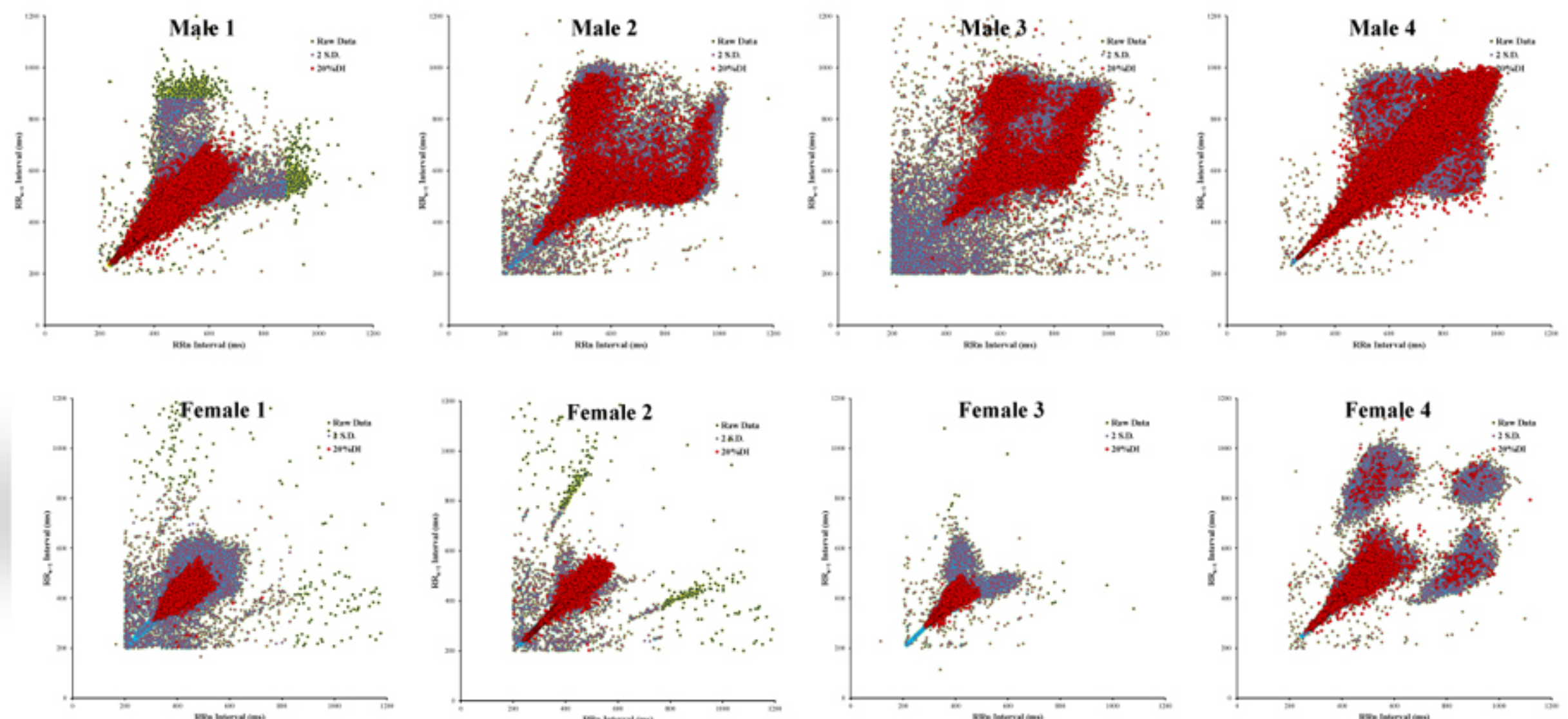


図3:各個体ごとのRawdata, 2 S.D.および20%DIのPoincare's Plot

【検討-3 (J-Tpeak, Tpeak-Tend)】

雄4頭を1波形ごとにJ-Tpeak, Tpeak-TendおよびQTcBを3軸(X,YおよびZ)にプロットしたところ、個体差があることが確認できた。また、同個体でもQTcBがほぼ同じ値でもJ-Tpeak, Tpeak-Tendのばらつきがあることが確認できた。

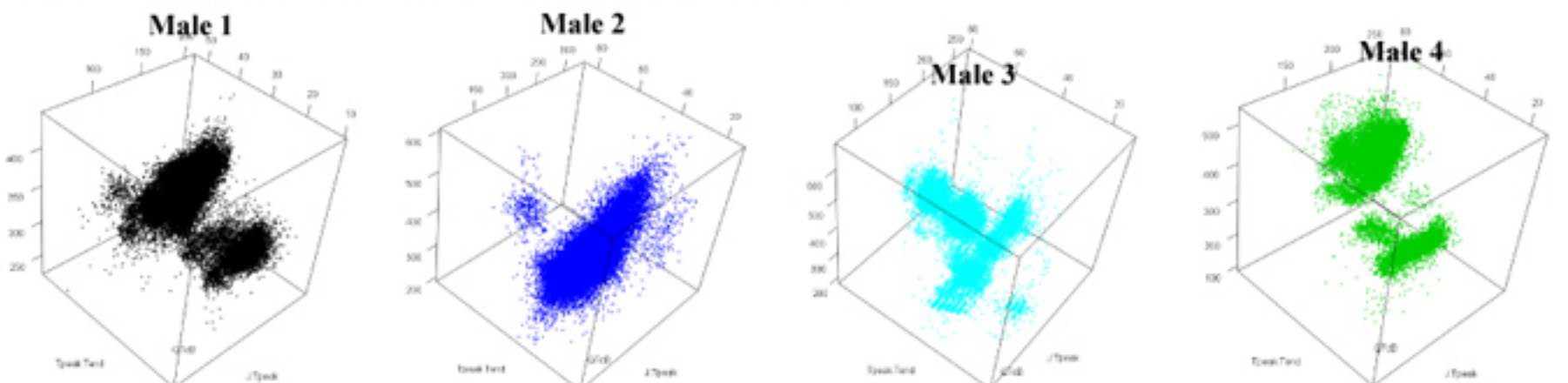


図4: JTp, TpTe およびQTcBを3軸(X,YおよびZ)にプロット⁶⁾

4. Discussions & Considerations

体外ジャケット式テレメトリーでは、埋込型テレメトリーや拘束下での測定に比べると、非常にバランスの取れた測定法であるが、測定データ量の大容量化から解析手法の効率化が必須と考えられた。

検討-1では、不整脈検出機能Data Insightsを活用することにより、リファレンス波形の選出とその後解析を目視に比べて大幅に効率化できることが明らかとなった。続いて検討-2では、解析後の全波形からアーチファクトを含む波形を除外する各データクリーニング手法を適用した結果、クリーニング前の平均RR-Intervalを変化させることなく、データのばらつきを抑えることができ、その有用性を確認できた。しかし、個体によっては除外されたデータの割合が他個体よりも大きくなるために同一の閾値設定ではなく、個体ごとの閾値設定が必要と考えられた。最後に検討-3では、個体ごとに同じQTcでも二峰性の分布を示したり、一峰性の分布を示したりした。よって従来の単一パラメーターのみでのECG評価を行うのではなく、複数のパラメーターを複合的に、また可視化して、そのパラメーターを多面的に評価を行える手法を確認できた。しかし、これらの評価法の確実性を増すためには例数の積み重ねとPositive control、Negative controlデータとの比較が今後必須と考えられた。

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業・組織および団体等はありません。

1) Providing data by LSI Medience Corporation
2) Jacketed External Telemetry JET™ for Large Animals [Data Sciences International] https://datasci.com/docs/default-source/jet/jet-brochure_web.pdf?sfvrsn=8f929698_6
3) Data Insights™ [Data Sciences International] <https://datasci.com/products/software/ponemah/data-insights>
4) Emma Karey, John Woollard : Utilizing Heart Rate Variability (HRV) for Preclinical Evaluation of Cardiovascular Function & Related Disease; Webinar Details Webinar November 7, 2017
5) Osborn JJ : Experimental hypothermia ; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. Am J Physiol, 1953 ; 175 : 389 ~ 398
6) 3D plot used R Ver3.5.0.