



Apple Watchを使用した不整脈の検知

2020年12月

目次

概要	3
はじめに	3
PPGベースの不整脈の検知	3
技術および機能の説明	3
前臨床開発	4
臨床評価	5
Apple Heart Study	5
AHSの副次研究の実験計画	5
結果	5
心電図ベースの検知	6
技術および機能の説明	6
前臨床開発	6
臨床評価	7
実験計画	7
心電図アプリバージョン1.0の臨床評価研究	7
結果	8
心電図アプリバージョン2.0の臨床評価研究	11
結果	13
結論	16

概要

Apple Watchでは、心房細動(AFib)などの心臓不整脈を検知する医療機器機能として、不規則な心拍の通知機能と心電図アプリを利用できます。

Apple Watch Series 1以降では、PPG(光電式容積脈波記録法)センサーによって収集された心拍数データを不規則な心拍の通知機能が分析し、心房細動を示唆する不規則な心拍リズムを検知すると、ユーザーに通知を送信します。Apple Watch Series 4、Series 5、およびSeries 6では、心電図アプリによって第I誘導心電図に似た心電図(ECG)波形が記録されたあと、洞調律、心房細動、高心拍数または低心拍数、判定不能という結果が表示されます。心電図バージョン2.0では、さらに高心拍数の心房細動と記録状態が良好でない場合の分類も可能です。

本書では、テストや評価方法などを含む機能の性能について詳しく説明します。

はじめに

心房細動とは心房の拍動が時に速くなる不規則な心拍リズムの一種であり、脳卒中の主な原因です。しかし多くの場合心房細動は無症状のため、発症に気づかないことも珍しくありません。脳卒中のリスクがあること。無症状であること。脳卒中のリスクを最小限に抑える効果的な薬物療法があること。さらに心房細動を検知できる消費者向けデバイスがあります市場に浸透していることから、臨床現場以外での心房細動の早期発見に対する関心が高まっています。

watchOS 5.1.2以降が搭載されたApple Watch Series 1以降では、PPG信号と、心房細動を示唆する不規則な心拍が続いた期間を特定するアルゴリズムを組み合わせて使用できます。さらにApple Watch Series 4、Series 5、およびSeries 6には、PPGベースの特定アルゴリズムに加えて電気心拍センサーが搭載されているため、心電図アプリを使用して第I誘導心電図に似た心電図を生成し、分析することもできます。

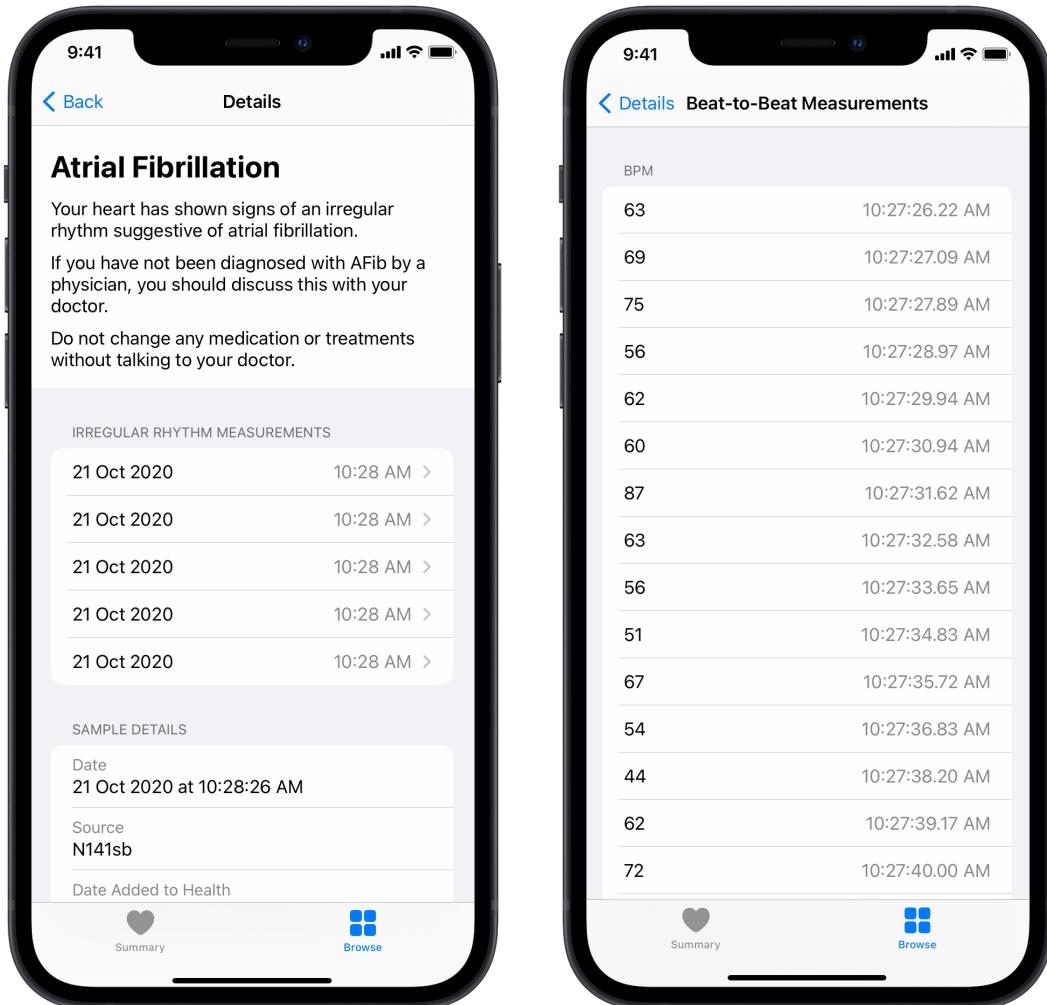
PPGベースの不整脈の検知

技術および機能の説明

Apple Watchには、緑色LEDと感光性フォトダイオードを組み合わせた光学式心拍センサーが搭載されており、PPGを使用してユーザーの手首の血液の容積脈波を検知できます。これらのセンサーと基礎となっているアルゴリズムが、Apple Watch Series 1以降で利用できる心拍数(HR)および心拍変動(HRV)検知機能のベースとなっています。HRVを測定するために、Apple Watchは2~4時間ごとにタコグラム(心拍間の時間を記録したもの)をキャプチャします。watchOS 5.1.2以降では、これらのタコグラムを使用した不整脈検知機能を有効化することもできます。Apple Watchで不規則な心拍の通知機能を使用するには、まずペアリング済みのiPhoneのヘルスケアアプリでオンボーディングを行い、本機能の使い方と心房細動の詳細を学習する必要があります。詳しくはsupport.apple.com/ja-jp/HT208931をご覧ください。

PPGベースの不整脈検知が有効になっている場合、Apple Watchは独自のアルゴリズムを使用して各タコグラムを分類し、不規則な心拍リズムがないかどうかを判断します。不規則なタコグラムが検知されると、より頻繁に(15分を最小間隔として、可能な限りの頻度で)タコグラムが連続して収集および分析されます。Apple Watchは、ユーザーが静止した状態かつデータの測定が可能である場合のみタコグラムを収集して分析します。そのため、ユーザーは常にモニタリングされるのではなく、収集および分析に適した信号を利用できる場合のみモニタリングされます。連続した6件のタコグラムのうち、5件のタコグラム(最初の1件を含む)が48時間以内に「不規則」と分類された場合、不整脈の可能性がユーザーに通知されます。ユーザーはこれに加えて、記録された不規則なタコグラムの詳細情報をヘルスケアアプリで確認できます(図1)。上記のしきい値に達する前に2件のタコグラムが「不規則性なし」と分類された場合は、サイクルがリセットされ、タコグラムの収集は標準頻度(2時間ごと)に戻ります。

図1: ヘルスケアアプリの不規則な心拍の測定値の画面



ヘルスケアアプリでは、通知の原因となった不規則なタコグラムをアルゴリズムが特定した時間を確認できます(左)。日時をタップすると、各タコグラムから計算された心拍間の測定値を視覚化できます(右)。

前臨床開発

臨床試験に先立って、PPGベースの検知アルゴリズムを開発し、様々な条件やユーザーの行動におけるアルゴリズムのパフォーマンスを評価するための研究が行われました。評価されたのは、深呼吸、乗車動作、手の震えや動き、手または手首の灌流の減少、一晩中の装着、心房細動患者の急速な心室応答、その他の不整脈などにおけるパフォーマンスです。これらの研究は、2,300人の対照被験者と500人以上の心房細動患者に対して実施されました。

PPGは光吸収率に依存します。本アルゴリズムにおいて、センサープラットフォームが肌のトーンに合わせて十分に調整されているかを確認するために、様々な肌のタイプやトーンでテストしました。メラニンはApple Watchの緑色LEDで使用されている波長における吸収率が高いため、肌のトーンが暗いとPPGによる心拍数の測定が難しくなる可能性があります。これを考慮して、Apple WatchのセンサープラットフォームでLEDの電流(光出力)、フォトダイオードのゲイン(光に対する感度)、およびサンプリングレートを調整し、どのような肌のトーンでも適切な信号振幅が得られるようにしました。

検証のため、(フィットパトリックのスキンタイプや、手首の皮膚の分光光度計測定値にもとづく)様々な肌のタイプおよびトーンの1,124人の被験者(51%が女性)から収集した130万件のタコグラムを分析しました。主な技術的懸念は肌のトーンが暗い人の信号振幅にあったため、登録された被験者の約5%はフィットパトリックのタイプVIでした。検証の結果、アルゴリズムの感度または特異度において、肌のタイプまたはトーンによる有意差は認められませんでした。

臨床評価

Apple Heart Study

Apple Heart Study(AHS)は、Apple Watchベースの不規則な心拍の通知アルゴリズムについて、心房細動が疑われる不整脈の特定能力を評価するために実施された、実質的なプロスペクティブシングルアーム研究です。本研究では、6件のうち5件のしきい値を達成したユーザーに対してiPhoneおよびApple Watchで通知を行い、遠隔医療研究の医師に連絡してパッチ型ホルター心電計であるePatch(ペンシルベニア州コンショホッケンにあるBioTelemetry, Inc.提供)を受け取ることができる機会を提供しました。参加者には最大7日間ePatchを装着するように指示しましたが、収集されたデータは最小分析可能時間(1時間)分のデータで十分としています。

AHSの詳しい結果については、2019年11月号の『New England Journal of Medicine』(Perez, Marco V.他著、「心房細動を検出するためのスマートウォッチの大規模評価」、『New England Journal of Medicine』381.20(2019) : 1909–1917)をご覧ください。

AHSの副次研究の実験計画

AHSで収集されたデータについて副次研究を実施し、タコグラム分類アルゴリズム(個別またはスポットタコグラム)と確認サイクルアルゴリズム(アラートレベル: 6件のうち5件のタコグラム)がAHS参加者の小集団における心房細動と一致する不規則な心拍リズムを特定する際に、ePatchによるモニタリングと比較して許容可能な陽性適中率(PPV)かどうかを検証しました。AHSの治験責任医師には、本副次研究、それ以降の分析、またFDAへのデータの提出については伝えましたが、AHSの実施中は本副次研究の結果は伝えませんでした。AHSを承認した治験審査委員会(IRB)は、本副次研究はIRBの監督外であると判断しました。本副次研究の目的のために研究データが使用されることなどについて十分な説明を行い、すべてのAHS参加者からインフォームド・コンセントを受けました。

副次研究データは、2017年11月30日から2018年6月22日までに登録されたAHS参加者から収集されました。本副次研究においてAHSアプリから不規則な心拍の通知を受け取った被験者に、パッチ型ホルター心電計でも所見を判定できるよう、ePatchを装着してもらいました。最初の通知につながり、遠隔医療機関への最初の連絡のきっかけとなった可能性がある最初の不規則なタコグラムについては分析せず、ユーザーがePatchを装着している間に発生した不規則なタコグラムと通知のみを分析しました。

心臓病学または電気生理学について米国委員会の認定を取得している2人の独立した心電図判定医が心電図ストリップの確認と判定を行い、洞調律、心房細動、別の不規則な心拍リズム、または判読不能に分類しました。判定医の診断が一致しなかった場合は、同様の資格を有する3人目の判定医がストリップを評価しました。これらの判定医は、タコグラムの分類項目について知らされていませんでした。データ分析のため、判定医による心電図の分類と、アルゴリズムによって判定されたタコグラムの分類は本研究の統計担当者に安全に送信されました。

結果

本副次研究において、最初の不整脈の通知を受け取り、ePatchを約1週間装着した226人の参加者のうち、ePatchによって心房細動が検知されたのは41.6%(94人)でした。226人の参加者のうち、57人がApple WatchとePatchを同時に装着している時に心房細動の通知を受け取りました。つまり、連続する6件のタコグラムのうち、5件のタコグラムが「不規則」として分類されたということです。その57人のうち、78.9%(45人)で一致する心房細動がePatchデータに示されており、98.2%(56人)で心房細動または臨床的に関連するその他の不整脈が示されていました。これらの結果から、ほとんどの事例で通知が心房細動の発生を正確に示している一方で、心房細動以外の不整脈の発生を示している場合もあることがわかりました。デバイスへの深刻な悪影響は観察されませんでした。

心電図ベースの検知

技術および機能の説明

Apple Watch Series 4、Series 5、およびSeries 6では、Digital Crownにチタン電極が組み込まれており、Apple Watchの背面のサファイアクリスタルに極薄の炭塗化クロムケイ素層がコーティングされています。心電図アプリは、ユーザーの指先(Digital Crownに接触)と手首(Apple Watchの背面に接触)によって形成される閉回路から、心臓を制御する電気的刺激を読み取って記録します。Apple Watchで心電図アプリを使用するには、まずペアリング済みのiPhoneのヘルスケアアプリでオンボーディングを完了し、本機能の使い方と心房細動の詳細を学習する必要があります。心電図を生成するには、Apple Watchにインストールされている心電図アプリを開き、Apple Watchを着けている手と反対側の手の指をDigital Crownに30秒間のせます。誘導の極性は、設定で選択されたApple Watchを着けている手首によって決まります。

心電図を取得したあと、独自のアルゴリズムにより、心電図アプリバージョン1.0では洞調律、心房細動、または判定不能のいずれかに分類されます。心電図アプリバージョン2.0が利用できる場合は高心拍数(心拍数が100~150)の心房細動という分類も追加され、記録状態が不良なのか、測定値が判定不能なのかを区別できます。これらのリズムの分類(平均心拍数、ユーザーにより入力された症状、および波形)はヘルスケアアプリに追加されたあとすべて保存され、ユーザーはペアリング済みのiPhoneのアプリからPDFとして共有できます。詳しくはsupport.apple.com/ja-jp/HT208955をご覧ください。

前臨床開発

臨床評価の開始に先立ち、心電図信号の検知および分類アルゴリズムも複数の研究でテストされました。様々な民族、手首周りのサイズ、BMI、年齢、非心房細動性不整脈、バンドの締め付け具合、姿勢、運動状態、発汗状態において、センサーおよび分類アルゴリズムがテストされました。これらのテストには約2,500人が参加し、そのうちの約25%は過去に心房細動やその他の不規則な心拍リズムと診断されたことがあります。

アルゴリズムのパフォーマンスの主な変動として、心電図が「判読不能」になる頻度が増加しました。この変動の要因は、(特にBMIが低い人で顕著な右軸偏位、または運動後のテスト時に顕著な発汗による)信号振幅の低さと、ユーザーの行動によるモーションアーチファクトでした。Apple Watchでは、ウェアラブルデバイスに適した機械的な強度と耐腐食性を持たせるように設計されたドライ電極が使用されています。しかし特に四肢に配置された場合、臨床機器で使用されるような一時的なゲル電極と比較して、ドライ電極は本質的に(前述のような)ノイズが発生しやすい傾向があります。

上記の要因に加えて、特定の非心房細動性不整脈の発生によっても、洞調律の被験者と比較してアルゴリズムのパフォーマンスに有意差が生じました。これらの条件と結果については、以下の表1をご覧ください。

表1.非心房細動性不整脈がアルゴリズムのパフォーマンスに与える影響(心電図アプリバージョン2.0)

不整脈	変動
左脚または右脚ブロック	7.9%が心房細動に分類
1度房室ブロック	10.2%が未分類。分類された試験のうち、2.4%が心房細動に分類
二段脈	92.5%が未分類
頻繁な心室性期外収縮	48.8%が未分類。分類された試験のうち、24.1%が心房細動に分類
頻繁な心房性期外収縮	19.8%が未分類。分類された試験のうち、23.5%が心房細動に分類
心房性頻脈	7.7%が心房細動に分類

表1.非心房細動性不整脈がアルゴリズムのパフォーマンスに与える影響(心電図アプリバージョン2.0)

不整脈	変動
混合リズム	46.5%が未分類。分類された試験のうち、29.7%が心房細動に分類
高/低心拍数(50~150bpmの範囲外)	94.8%が未分類

臨床評価

実験計画

Appleの資金提供のもと、心電図アプリの(1)標準的な12誘導心電図の第I誘導心電図に似た心電図波形を生成する能力、および(2)リズム分類アルゴリズムを使用して単極誘導心電図を洞調律または心房細動に分類する能力を検証するために、2つの多施設共同研究が行われました。

心電図アプリバージョン1.0の臨床評価研究

心電図アプリバージョン1.0のパフォーマンスを検証するために、臨床評価研究が実施されました。本研究では、心房細動の検知におけるリズム分類アルゴリズムの感度と、洞調律の検知における特異度を主要評価項目としました。被験者の登録に先立ち、プロトコル、インフォームドコンセントフォーム(ICF)、およびその他すべての関連資料について、外部のIRBによる承認を得た上で、すべての被験者から書面での参加同意を得ました。

登録されたのは既知の心房細動がある参加者と、既知の心拍リズムの異常がない参加者です。参加者には心電図アプリを使用して単極誘導心電図を3回記録してもらい、同時に研究スタッフがFDA認可の臨床機器(GE Healthcare CardioSoft ECGデバイス)を使用して12誘導心電図を3回記録しました。判定と分析のために、最初の試験が検討されました。参加者はApple Watchの装着位置について指導を受け、テーブルや脚の上に置くなどして腕を動かさないよう指示されました。また、テスト前に練習としてサンプルを採取することが許可されました。

(1)をテストするために、3人の独立した認定心臓検査技師が無作為に選ばれた140人の被験者(70人の心房細動の被験者と70人の洞調律の被験者)から生成されたリズムストリップを、臨床機器により生成されたリズムストリップが対応する第I誘導ストリップに重ねて、連続した6つのPQRST波の形態を視覚的に比較しました。そして、視覚的に評価した形態学的類似性にもとづいて、各ストリップに対して合格または不合格と評価しました。また、基準のリズムストリップと心電図アプリによって生成されたリズムストリップの両方に記録された最初の2つのQRS波について、等電性基線から最も近いミリメートルまでのR振幅を測定し、2つのストリップ間でどの程度一致しているか評価しました。

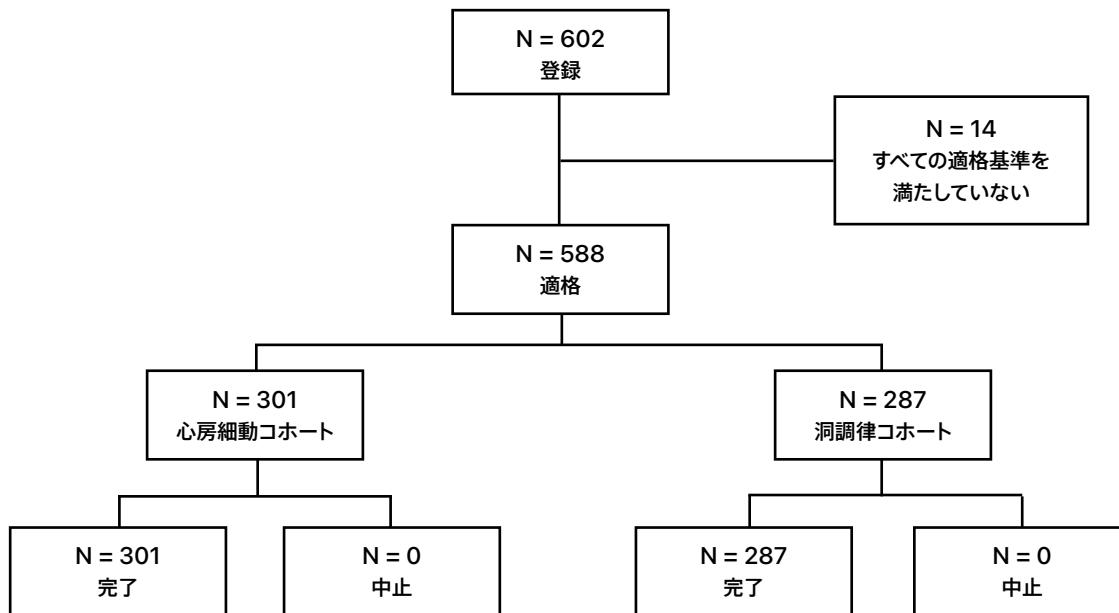
(2)については、米国委員会の認定を取得している3人の独立した心臓専門医に、何も知らない状態で基準の12誘導心電図ストリップをそれぞれ確認してもらい、心拍リズムを洞調律、心房細動、その他(心拍数パラメータに含まれる洞調律または心房細動以外のすべての所見)、または判読不能(ストリップが判読に適切でないため診断できない)に分類してもらいました。また、心電図アプリで生成された心電図を、心電図アプリのアルゴリズムを使用して、洞調律、心房細動、分類不能、または判読不能に分類しました。心臓専門医による12誘導心電図の解釈と比較して、心電図アプリによる洞調律および心房細動の分類の感度と特異度を計算しました(心電図が分類可能である場合)。次に、米国委員会の認定を取得している1人の独立した心臓専門医に、何も知らない状態で心電図アプリで生成されたリズムストリップを同じカテゴリに従って分類してもらいました。

主要評価項目分析として、感度と特異度について、片側97.5%正確信頼下限を別々に計算しました。感度の信頼下限が90%を超えた場合、帰無仮説を棄却し、感度は90%を超えるという仮説を採択しました。また、特異度の信頼下限が92%を超えた場合、帰無仮説を棄却し、特異度は92%を超えるという仮説を採択しました。

結果

本研究には602人の被験者が登録されました。適格基準を満たしていたのは588人でした。その588人のうち、心房細動の自己申告があった301人の被験者を心房細動コホートに割り当て、心房細動の自己申告がなかった287人の被験者を洞調律コホートに割り当てました。これらのコホートの割り当ては十分な登録を確保するためにのみ使用され、評価者にはコホートを知らせずに、試験中に得られた心電図のみにもとづいて心房細動の有無を評価してもらいました。研究は完了したものと登録コホートに割り当てられなかつた14人の被験者は、スクリーニング時に心電図で心房細動を確認できない発作性心房細動の病歴があつたため、研究参加者として不適格とされました。適格な被験者については、全員研究が完了しました(図2)。研究中に報告された有害事象はありませんでした。

図2：被験者の処理のフローチャート



3人の独立した認定心臓検査技師は、心房細動コホートで分析したストリップの98.4%、また洞調律コホートの100%について、心電図アプリの波形と標準的な臨床機器によって生成された基準となる第I誘導心電図との間に、視覚的な形態学的同等性を見出しました(表2)。被験者全体のうち、合格とされた被験者の割合は99.2%でした(97.5%信頼下限=95.7%)。(心電図アプリまたは基準の心電図の)いずれのストリップ集団にもアーチファクトのない連続した6つの心拍(PQRST波)を特定できなかった場合は、ストリップを除外しました。

表2. 波形の比較

特性	AFib被験者 (N = 61)	SR被験者 (N = 65)	合計 (N = 126)	信頼下限*	P値**
合格とされた被験者ストリップ(心電図アプリと基準のストリップ)の組数	60	65	125		
判読可能な被験者ストリップ(心電図アプリと基準のストリップ)の組数	61	65	126		
合格とされた被験者ストリップの割合	60/61 (98.4%)	65/65 (100%)	125/126 (99.2%)	95.7%	< 0.0001
除外された被験者ストリップの組数	8	5	13		

*合計の二項分布の片側97.5%正確信頼下限

**被験者の成功 > 0.8 の仮説の試験

略語 : AFib = 心房細動、SR = 洞調律

心電図アプリおよび基準となる臨床機器によって生成された波形が類似していることをさらに確認するため、心臓専門医に何も知らない状態で心電図アリストリップと基準のストリップを分類してもらい、それらを比較しました(表3)。基準となる臨床機器のストリップの心房細動および洞調律の分類結果との一致率は、それぞれ100%および99.1%でした。判読不能なストリップは、この分析に含まれていません。

表3.心電図アリストリップと基準のストリップの分類

特性	合計(N = 522)
基準の最終心電図結果 = AFib	263
心電図アリストリップの分類 = AFib	239/263 (90.9%)
心電図アリストリップの分類 = SR	0/263 (0.0%)
心電図アリストリップの分類 = その他	0/263 (0.0%)
心電図アリストリップの分類 = 判読不能	24/263 (9.1%)
基準のAFib結果との一致率*	239/239 (100.0%)
基準の最終心電図結果 = SR	244
心電図アリストリップの分類 = AFib	0/244 (0.0%)
心電図アリストリップの分類 = SR	232/244 (95.1%)
心電図アリストリップの分類 = その他	2/244 (0.8%)
心電図アリストリップの分類 = 判読不能	10/244 (4.1%)
基準のSR結果との一致率*	232/234 (99.1%)
基準の最終心電図結果 = その他	15
心電図アリストリップの分類 = AFib	0/15 (0.0%)
心電図アリストリップの分類 = SR	3/15 (20.0%)
心電図アリストリップの分類 = その他	12/15 (80.0%)
心電図アリストリップの分類 = 判読不能	0/15 (0.0%)
基準のその他の結果との一致率*	12/15 (80.0%)

*判読不能なストリップを除外しました。

略語 : AFib = 心房細動、SR = 洞調律

602組の心電図アリストリップと基準のリズムストリップのうち、合計485組が分類可能とみなされました。それ以外の組には、判読不能または分類不能とみなされた心電図アリストリップがありました。表4は、心房細動コホートと洞調律コホートの内訳を示しています。

表4.心電図アプリアルゴリズムの分類と基準のストリップの最終結果

心電図アプリアルゴリズムの分類	基準のストリップの分類				
	SR	AFib	その他	判読不能	合計
SR	238	4	4	1	247
AFib	1	236	2	2	241
分類不能	6	7	6	0	19
判読不能	18	30	1	0	49
デバイスの結果の報告なし*	32	13	1	0	46
合計	295	290	14	3	602

*1人を除くすべての被験者について、事前に設定された基準にもとづいた結果が報告されませんでした(同期が検知されないなど)。
略語 : AFib = 心房細動、SR = 洞調律

心電図アプリのアルゴリズムによる分類は、98.3%の感度と99.6%の特異度を達成しました(表5)。分析を拡張して、基準のストリップの心房細動および洞調律分類カテゴリにおいて、臨床機器によって分類不能とされた2.4%(290件中7件)および2.0%(295件中6件)のストリップを含めると、それぞれ感度は95.5%(95%CI: 92.2%、97.8%)、特異度は97.1%(95%CI: 94.2%、98.8%)となりました。これらの結果は、本研究の設計時に事前に指定した主要評価項目を満たしています。さらに、12.2%(556件中68件)の記録が判定不能(判読不能または分類不能のいずれか)となり、洞調律または心房細動のいずれにも分類されませんでした。判定不能な記録を分析に含めた場合、心電図アプリは洞調律の被験者の90.5%(263人中238人)を洞調律に、また心房細動の被験者の85.2%(277人中236人)を心房細動に正しく分類できました。臨床評価結果は、管理された環境で使用した場合の結果を反映しています。心電図アプリを実際に使用した場合、より多くのストリップが判読不能および分類不能となる可能性があります。

表5.感度および特異度の分析一分類可能なストリップ

パラメータ	値	信頼下限*	P値**
基準の最終心電図結果 = AFib(n)	240		
心電図アリデバイスの結果 = AFib	236/240(98.3%)		
心電図アリデバイスの結果 = SR	4/240(1.7%)		
感度	236/240(98.3%)	95.8%	< 0.0001
基準の最終心電図結果 = SR(n)	239		
心電図アリデバイスの結果 = AFib	1/239(0.4%)		
心電図アリデバイスの結果 = SR	238/239(99.6%)		
特異度	238/239(99.6%)	97.7%	< 0.0001

*二項分布の片側正確信頼下限

**感度 > 0.9 および特異度 > 0.92 の仮説の試験

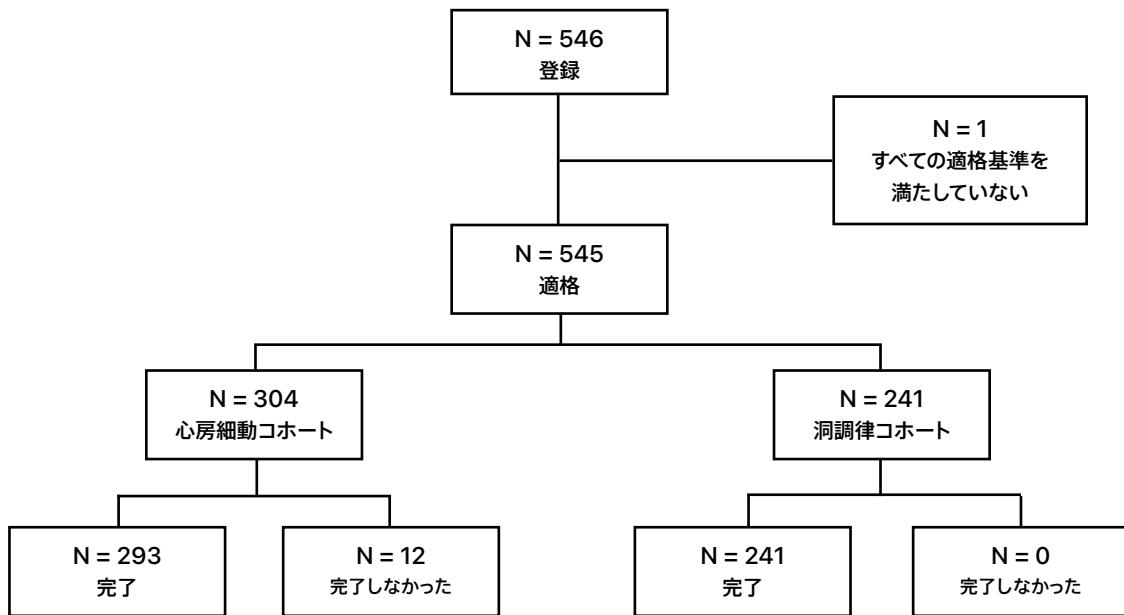
略語 : AFib = 心房細動、SR = 洞調律

心電図アリバージョン2.0の臨床評価研究

2番目の研究は、研究対象である心電図アリバージョン2.0アルゴリズム(試験機器)をサポートおよび検証するために実施されました。バージョン2.0では、分類可能な心拍数範囲(50~150bpm)が拡大され、新しい分類結果(洞調律、高心拍数の洞調律、心房細動、高心拍数の心房細動、判定不能、記録状態が良好でない)が導入されています。本研究の目的は試験機器のパフォーマンスを評価することでした。主要評価項目としては特異度と感度を、副次評価項目としては特定の判読可能および分類可能な心電図テストストリップについて正しく分類されるかを評価しました。具体的には、正常洞調律(心拍数が50~150)の被験者や同時に記録された12誘導心電図で洞調律の被験者を洞調律、心房細動(心拍数が50~99)の被験者や同時に記録された12誘導心電図で心房細動の被験者を心房細動、洞性頻脈(心拍数が100~150)の被験者や同時に記録された12誘導心電図で高心拍数の心房細動の被験者を高心拍数の心房細動、高心拍数の心房細動(心拍数が100~150)の被験者や同時に記録された12誘導心電図で高心拍数の心房細動の被験者を高心拍数の心房細動として分類するか評価しました。さらに、心電図アリバージョン1.0の臨床評価研究で実施された波形の評価と同様に、心電図アリの波形と12誘導心電図の第I誘導との同等性(許容可能なPQRST波の形態とR波の振幅の一致度にもとづいて測定)も評価しました。

本研究の実施については、米国を拠点とするプロスペクティブ多施設共同研究の、各研究施設の適切な治験審査委員会による承認を得ています。研究への参加に先立ち、施設治験責任医師は各研究施設でIRBの承認書、ICF、および被験者向けの資料を受け取りました。

図3：被験者の処理のフローチャート



研究被験者には、スクリーニング時に正常洞調律(心房細動の既往歴がない)であった被験者と、スクリーニング時に心房細動であった、既知の持続性、永続性、または慢性の心房細動がある被験者を含めました。12誘導心電図を取りながらApple Watchを使用して完全な単極誘導心電図を取るようにすべての被験者に指示し、各被験者につき3回試験を実施しました。運動後にも同じプロセスを行い、健康だとみなされた被験者には、目標心拍数に到達してもらうためにエアロバイクを使用しての5分間の運動を指示しました。安静時と運動後の両方の試験について、判定と分析のために最初の試験を検討しました。

米国委員会の認定を取得している2人の独立した心臓専門医の判定医に、何も知らない状態で12誘導心電図を確認してもらい、心拍数と心拍リズムの診断を依頼しました。診断が一致しなかった場合は3人目の判定医が確認しました。各12誘導心電図についても心拍数を計算しました。心拍数を記録し、基準の心電図で観察された心拍数に対応する心拍数の診断コードを選択しました。12誘導心電図データに対して心拍リズム診断を行い、洞調律、心房細動、上室性頻拍(SVT)、別の異常な心拍リズム(頻繁な心房性期外収縮、頻繁な心室性期外収縮、心房粗動、心室頻拍、心室細動、2度房室ブロックI型、2度房室ブロックII型、3度房室ブロックなど)、および解釈不能に分類しました。3人の心臓検査技師または心臓専門医に何も知らない状態で波形を確認してもらい、組になっている心電図ストリップの心電図データの評価と判定を依頼しました。そのうちの1人に評価用の被験者のデバイスマルチストリップと基準のデバイスマルチストリップの間で一致する、アーチファクトがなく明確で判読可能なデータとして最初の連続した6つのPQRST波を特定してもらい、ほか2人にそれらを使用してもらいました。連続した6つの心拍が見つからなかった場合、ストリップは除外されました。

主要評価項目分析では、安静時と運動後に同じ研究被験者からデータを収集したため、ブートストラップ法を用いて感度および特異度の両側95%信頼区間を獲得しました。心房細動(感度用)または洞調律(特異度用)として少なくとも1回は判定された被験者、および分類可能なアルゴリズム結果(洞調律または心房細動)を持つ被験者を無作為に選択(復元抽出)しました。ブートストラップ推定値の分布において、両側95%信頼限界は2.5パーセンタイルと97.5パーセンタイルになりました。感度および特異度の両方の信頼下限がこれらのパフォーマンス指標に関連して事前に設定されたパフォーマンス目標(感度は90%、特異度は92%)を超えた場合に、帰無仮説を棄却し、対立仮説を採択しました。波形の比較では、無作為に選ばれた研究被験者の最初の試験のデータ(安静時および運動後)を使用して、ブートストラップサンプリング法で波形評価の仮説をテストしました。形態の合格率のブートストラップ分布の2.5パーセンタイルが80%を超えた場合に、帰無仮説(形態の合格率は80%未満)を棄却しました。同じ基準をR波の振幅の一致率の評価にも適用しました。

結果

合計546人の被験者が研究に登録され、305人が心房細動コホートに、また241人が正常洞調律(NSR)コホートに割り当てられました。心房細動コホートのうち、1人の被験者を適格性上の理由から除外しました。546人の被験者のうち、534人(心房細動コホートの293人と正常洞調律コホートの241人)については研究を完了しましたが、心房細動コホートの12人の被験者については研究を完了できませんでした。

3人の別々的心臓検査技師に説明責任を果たしてもらうため、波形評価分析集団を確認してもらいました。評価には、組になっているApple Watchのストリップと基準のストリップを使用しました。合計91人の被験者(100%)に組になっている判読可能な「安静時」のストリップがあり、87人の被験者(100%)に組になっている判読可能な「運動後」のストリップがあり、93人の被験者(100%)に少なくとも1つは組になっている「安静時」または「運動後」のストリップがありました。

分類可能な分析集団は、組になっている判読可能な心電図アプリバージョン2.0と12誘導心電図の判定結果があるすべての被験者で構成されました。合計512人の被験者(心房細動コホートのn=279と正常洞調律コホートのn=233)が分類可能とみなされました。波形評価分析集団は、組になっている判読可能な心電図アプリと12誘導心電図の第1誘導ストリップがある、無作為に選ばれた被験者として定義し、全体で93人の被験者(心房細動コホートのn=48と正常洞調律コホートのn=45)で構成されました。

表6は、安静時および運動後を組み合わせたデータについて、心電図アプリバージョン2.0と12誘導心電図の判定結果の相互分類データを示しています。洞調律および心房細動のカテゴリにおいて、12誘導心電図の判定結果と心電図アプリのデバイス出力との間で高いレベルの一致が達成されました。洞調律として判定された12誘導心電図ストリップ(n=470)については、心電図アプリのデバイス出力でも合計436件の結果が洞調律として分類されました。心房細動として判定された12誘導心電図ストリップ(n=521)については、心電図アプリのデバイス出力で合計474件の結果が心房細動として分類されました。12誘導心電図で「その他」(上室性頻拍など)と判定された結果については、心電図アプリデバイスでは9件の結果が洞調律、37件の結果が心房細動、13件の結果が判定不能、9件の結果が記録状態が良好でないとして分類されました。

表6.心電図アプリと12誘導心電図の判定結果(安静時および運動後)の相互分類表一分類可能な分析集団

12誘導心電図の判定結果を用いたグラウンドトゥルース						
心電図アプリのデバイス出力	SR (50≤HR≤150)	AFib (50≤HR≤150)	その他(SVTまたはその他のHR 50~150、HR<50、HR>150)	解釈不能	利用不可	合計
SR [SR(50~99)、NSR洞頻脈(100~150)]	436	7	9	0	2	454
AFib (50≤HR≤150)	3	474	37	0	6	520
判定不能 [HR<50、HR>150を含む]	10	13	13	0	1	37
記録状態が良好でない	14	23	9	0	3	49
利用不可	7	4	1	1	0	13
合計	470	521	69	1	12	1073

略語 : AFib = 心房細動、SR = 洞調律、HR = 心拍数、SVT = 上室性頻拍

心電図アプリバージョン2.0の特異度は99.3%、感度は98.5%と推定されました(表7)。特異度の推定値の信頼下限(98.4%)および感度の推定値の信頼下限(97.3%)がこれらのパフォーマンス指標に関連して事前に設定されたパフォーマンス目標を超え、特異度および感度の主要評価項目を満たしたため、特異度および感度の帰無仮説を棄却し、対立仮説を選択しました。安静時の特異度は99.1%と推定され、安静時の感度は98.5%と推定されました。運動後の特異度は99.5%と推定され、運動後の感度は98.6%と推定されました。安静時と運動後を組み合わせたデータに対して、「判定不能」のアルゴリズム分類カテゴリを計算に組み込んだ追加の分析を行いました。その結果、特異度は97.1%、感度は96.0%と推定されました。

12誘導心電図の心拍リズムの判定結果と心電図アプリのデバイス出力との間で高いレベルの一一致が観察されました。分類の不一致レベルは、基準の12誘導心電図ストリップの結果と比較すると低いです。表8は、判読可能および分類可能な心電図アリストリップにおいて、正常洞調律(同時に記録された12誘導心電図で心拍数が50~99の洞調律)の患者が洞調律、心房細動(同時に記録された12誘導心電図で心拍数が50~99の心房細動)の患者が心房細動、洞性頻脈(同時に記録された12誘導心電図で心拍数が100~150の洞調律)の患者が高心拍数の洞調律、高心拍数の心房細動(同時に記録された12誘導心電図で心拍数が100~150の心房細動)の患者が高心拍数の心房細動として正しく分類されるかという副次評価項目を確認するための結果を要約したものです。正しく分類された洞調律(心拍数が50~99)は98.3%で、信頼下限(96.6%)がこの評価項目に事前に設定されたパフォーマンス目標(90%)を超えるました。正しく分類された心房細動(心拍数が50~99)の割合は98.9%で、信頼下限(97.5%)が事前に設定されたパフォーマンス目標(81%)を超えたました。正しく分類された高心拍数の洞調律(心拍数が100~150)の割合は90.7%で、信頼下限(86.7%)が事前に設定されたパフォーマンス目標(81%)を超えたました。正しく分類された高心拍数の心房細動(心拍数が100~150)の割合は83.0%で、信頼下限(77.8%)が事前に設定されたパフォーマンス目標(75.5%)を超えたました。

表7.感度および特異度の結果(主要評価項目の結果)一分類可能な分析集団

パラメータ	値	両側95%ブートストラップ 信頼区間*
混合(安静時および運動後)		
基準の結果 = AFib(50~150 HR)	481	
心電図アプリ = AFib(50~150 HR)	474/481 (98.5%)	
心電図アプリ = SR(50~150 HR)	7/481(1.5%)	
感度	474/481 (98.5%)	(97.3%、99.6%)
基準の結果 = SR(50~150 HR)	439	
心電図アプリ = AFib(50~150 HR)	3/439(0.7%)	
心電図アプリ = SR(50~150 HR)	436/439 (99.3%)	
特異度	436/439 (99.3%)	(98.4%、100.0%)

*ブートストラップリサンプリングから得られた結果

略語 : AFib = 心房細動、SR = 洞調律、HR = 心拍数

表8.分類可能なAFibおよびSRリズムの正解率

パラメータ	値	ブートストラップ信頼区間**
混合(安静時および運動後)*		
基準のSR (HR 50~99)の正解率	230/234(98.3%)	(96.6%、99.6%)
基準のAFib (HR 50~99)の正解率	272/275(98.9%)	(97.5%、100%)
基準のSR (HR 100~150)の正解率	186/205(90.7%)	(86.7%、94.6%)
基準のAFib (HR 100~150)の正解率	171/206(83.0%)	(77.8%、88.0%)

*正解率の計算には、心電図アプリバージョン2.0の分類可能なAFibおよびSRリズムが含まれています。

**ブートストラップリサンプリングから得られた信頼区間

略語 : AFib = 心房細動、HR = 心拍数、SR = 洞調律

さらに心電図アプリアルゴリズム2.0と12誘導心電図の第I誘導の波形を比較したところ、安静時と運動後を組み合わせた形態の結果の合計合格率は100%で、合計5つの結果が除外されたことがわかりました。信頼区間下限は97.9%で、事前に設定された形態の合格率(80%)を超えました。また、安静時と運動後を組み合わせたR波の評価結果の合計合格率は97.2%でした。信頼区間下限は93.6%で、これは事前に設定されたR波振幅の一一致率(80%)を超えました。安静時および運動後のグループで同様のR波が見られました。

結論

Apple Watchでは、不規則な心拍リズムを検知できるオプション機能として、不規則な心拍の通知機能(Apple Watch Series 1以降に対応)と心電図アプリ(Apple Watch Series 4、Series 5、Series 6に対応)を利用できるようになりました。

不規則な心拍の通知機能は、任意で収集されたタコグラムをバックグラウンドで分類し、本機能を有効にしているユーザーに不規則な心拍を通知するソフトウェアです。Apple Heart Studyでは、Apple Watchとパッチ型ホルター心電計を同時に装着している時にその他の臨床的に関連する不整脈が示されていたのは98.2%でした。これらの結果から、ほとんどの事例ではこの通知が心房細動の発生を正確に表している一方で、心房細動以外の不整脈の発生を示している場合もあることがわかりました。

Apple Watch Series 4、Series 5、Series 6には、電気心拍センサー(および心電図アプリとアルゴリズム)が搭載されており、単極誘導(第I誘導)心電図に似た心電図波形を生成し、その波形を分類して心房細動の有無を確認することができます。これらの心電図を分類するために設計された独自のアルゴリズムは、心房細動の特定において基準の機器で心電図を記録し、独立した臨床専門医が解釈した場合と比較して、98%以上の感度と99%以上の特異度を実証しています。

これらの機能を使用したいユーザーは、オンボーディングを完了し、これらの所見の解釈と非診断性、またアルゴリズムの限界についての情報を受け取る必要があります。いずれの機能も、De Novoまたは510K分類によりFDAの認可を受けています。