

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 心不全治療を変革する多機能血行動態モニタ
(英語) Multi-functional hemodynamic monitor that innovates heart failure treatment

研究開発実施期間: 2017 年 10 月 5 日～2020 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 安藤 眞一
(英語) Shin-ichi Ando

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人 九州大学・大学病院 睡眠時無呼吸センター・特任教授
(英語) Kyushu University Hospital・Sleep Apnea Center・Research Professor

II 研究開発の概要

【研究の背景と目的】

日本人の死因で心疾患はがん(28%)に次いで 2 番目に高く (16%)、中でも心不全患者はすでに国内に 120 万人存在し、毎年 20 万人増加し 2 万人が死亡している。2025 年には人口の 30%が 65 歳以上と未曾有の高齢化社会を迎え、確実に心不全パンデミックが到来すると考えられるが、未だ現実的対策は講じられていない。医療経済的理由から可能な限り入院期間を短縮し在宅で安定して治療を行う事が要求されるが、その実現には、病院から在宅までシームレスかつ高精度に病態を把握し、院外でも安全に患者を管理するシステムの構築が必須である。

心不全診療では、心臓が 1 分間に拍出する血液量すなわち「心拍出量(CO)」を評価し管理することが基本であり、すでに心機能把握を目的とした検査機器がいくつか販売され、入院率低減に有用となる可能性が報告されているが、侵襲性の高さや精度の低さ、機器が非常に大がかりで簡便に測定できない等から、現状では日常診療や在宅までを含めた一般診療ではほぼ使用されていない。

そこで、我々は、これまで小型で携帯可能な機器では測定不可能であった CO を、呼吸状態と酸素飽和度の測定という非侵襲的要素の計測のみで簡便に評価し、他の方法で得られた肺や全身のうっ血情報と合わせることで、心不全管理を飛躍的に簡便かつ有効に行うことを目的に、非侵襲小型心機能モニタの開発を行った。CO は指尖に取り付けた光学センサから脈波・酸素飽和度を測定し、指示下息止め後の呼吸開始時点から指尖で酸素飽和度が上昇し始める時点までの時間差(Lung Finger Circulation Time: LFCT)を用いて回帰計算する。センサヘッドに

は VCSEL（垂直共振器型面発光レーザ）を用いることで、高精度な測定が実現可能となる。

【研究成果】

VCSEL を光源とした非侵襲小型心機能モニタを開発し、本試作機から求めた LFCT と各種生体情報から心係数(CI: CO を体表面積で規格化したもの)の推定式を策定した。本研究より、LFCT 値は指尖温度に影響をうけ誤差の原因となること、しかし、加温することで真の LFCT 値と考えられる値に近づくことが判明した。この知見をもとに、健常者を対象として LFCT 測定の至適条件を検証し、Pilot study 3 では心不全患者を対象に同条件で安定した LFCT の測定が可能であるかを検討した。級内相関係数は 0.85 と「開発機で測定した LFCT 値は個人間のばらつきに比べ個人内のばらつきは非常に小さく、各患者内での測定は十分に安定しており信頼性が高い」こと、すなわち、各個人での心機能の変動を追うことが可能であることを確認した。また、96%の被検者で LFCT の測定が可能であり、臨床現場でも十分使用可能なレベルであることを確認した。

以下に主要開発項目毎に研究開発成果の概要を示す。

(1) アルゴリズム開発

・Pilot study 1: 心拍出量と LFCT との相関性を高めるパラメータの選択

心不全患者において LFCT と MRI の Q-Flow 法による CO を比較した。指尖温度が 30℃以下の被検者で LFCT 値が過度に延長する現象がみられたことから、指尖温度に応じた補正式を適用し、また、センサで測定した 3 つのパラメータによる補正項を設けた CI の推定式を策定した。LFCT 値の延長は、局部温度の低下による血管収縮が原因である可能性が高いと考えられたため、このことを検証するために指尖（腕）を加温する追加実験を実施し補正方式を決める必要があると判断した。

・Pilot study 2: 指尖加温による LFCT 値の変動の検証(ex1)、施設間の CO 測定値のばらつきの検証(ex2)

ex1 として、加温で指尖温度を上昇させた際の LFCT 値の変動を検証するために、同日に心臓 MRI 検査と LFCT を指尖の加温前後で 2 回測定し比較した。指尖温度の低い患者は加温して指尖温度を上げることで Pilot Study 1 の試験から推定した曲線にフィッティングできる可能性が高いことを明らかにした。そこで、Pilot study 1 で指尖温度が 31℃以上の被験者のデータと Pilot study 2 ex1 の加温後のデータを用いて Pilot study 1 で算出したパラメータの妥当性を検証した結果、相関係数: 0.88、%エラー: 30.9%が得られ、本アルゴリズムが妥当であることが確認できた。ex2 として、異なる施設による MRI 計測のばらつきの有無の確認目的で、2 施設で MRI 測定を行った結果、心拍出量の値に施設（技師）間差がないこと、かつ 1 被験者内での LFCT 値のばらつきと MRI 測定による Q-Flow 測定とのばらつきが同程度であることを確認した。

・Pilot study 3: LFCT 測定条件の妥当性の検証

2019 年 1 月に PMDA の対面助言を実施した。製販業との連携に向けてコンセプトの再設定を行い、要素技術開発をさらに深める目的で、健常者で評価し妥当と思われる LFCT の測定条件が心不全患者においても同等であるか検証した。測定条件は、①息止め時間の秒数、②測定回数と繰り返し方法、③指尖温度上昇をさせることが必要な閾値について、各種パラメータを組み合わせで評価し、最終的に妥当な条件を絞り込んだ。心不全患者において LFCT 測定値から級内相関係数を算出したところ 0.85 で、「LFCT 測定値は個人間のばらつきに比べ、個人内のばらつきは小さい」ことを意味し、Cicchetti (1994) 等で提案された信頼性の基準から、本測定機器による LFCT 測定は「信頼性が非常に優れている(Excellent)」と評価できる結果が得られた。特筆すべきは、対象心不全患者の約 96%で LFCT の測定が可能であったことであり、この数値は本開発装置が臨床現場でも十分使用可能なレベルであることを示すものと考えられた。

(2) 心機能モニタ装置開発

開発した非侵襲小型心機能モニタは、指尖に装着するクリップ型のセンサ部と、データ処理をして結果を表示する本体部より構成される。センサ部には赤色と近赤外の2つの波長のVCSELと、指尖を透過した光を受光するフォトダイオード(PD)が搭載され、2つの波長に対応した出力からLFCTを算出する。本体部は、126×70×26mm、165gで作製し、内蔵電池により持ち運びが可能となっている。また、測定時のユーザインタフェースとして、Bluetoothを介してタブレットに息止などの指示が表示される。

(3) 事業化計画

コンサルティング会社の調査結果より、入院・外来・在宅および将来的には訪問介護・介護施設の5ケースのニーズが確認できた。これらの市場へ本開発機器を展開した際の市場規模は、本商品を30万円と仮定すると約45億円と試算される。この結果をもとに、本開発に興味を示した製販企業数社と折衝を開始した。さらに、心不全のみならず透析患者における透析実施前後の心拍出量測定が最適除水量設定の参考とできる可能性も示唆され、循環器領域に加え透析領域への展開可能性も見えてきており、本件についても継続して検討を行う。

【研究意義・優位性】

本研究は、心不全治療においてシームレスかつ的確な病態管理を可能とするために、簡便で非侵襲かつ小型な心拍出量測定装置の開発を目指した。心拍出量の測定が可能な機器は、現状大別して、侵襲性が非常に高いカテーテルと、非侵襲ではあるが大型あるいは高価な機器を使用するMRI・インピーダンス測定や超音波エコーを利用した測定装置がある。その他の非侵襲装置として、インピーダンス法やバイオリアクタンス法は胸部/腹部に比較的高価で使い捨ての電極用パットを張り付ける必要があることからユーザビリティの面で難があり、クリアサイトシステムは指先に装着する小型カフ式測定部/ポンプユニット/モニタという構成で、心エコー/MRIと同様に装置構成が大きく高価になるという問題がある。これら既存の装置と比較して、本研究で開発を進めている心拍出量測定装置は、測定部は異なる波長を出力する2種類のVCSELとPD(Photo Diode/光受光素子)のみで構成されていることから、超小型化が実現可能である。さらにレーザ出力は「レーザ製品の放射安全規格(JIS C 6802)」のクラス1を満たす低出力での実現を目指しており、安全性にも問題はなく、本装置を携帯しあらゆる場面で医療従事者による簡便かつ正確な心拍出量の計測が可能となりうる。こうした特徴を持つ本機を臨床の現場で使用することで、心不全の病態管理は飛躍的に向上させることが期待でき、その結果、早期退院・再入院率の低下といった相乗的に医療コスト削減の可能性も秘めている。以上より、競合品と比較して非拘束性、非侵襲性、自動性、経済性の全てにおいて本開発装置に優位性が認められる。最終的には、本装置で得られる血流データの解析から、呼吸・心拍数などのデータをも抽出できる超小型の多機能血行動態モニタとしての完成を目指しており、心不全診療を在宅医療へシフトさせる包括的心不全管理のためのプラットフォームになりうると思われる。

Outline of the research and development

(Background and purpose)

The number of patients with heart failure in Japan is estimated as 1.2 million and it is increasing by 200 thousand every year. Thus, to reduce the medical cost for the treatment of heart failure by decrease the length of hospital stay and treat such patients at home as much as possible, a system that can obtain precise data of cardiac condition at home and in hospital as well would play central role. Since cardiac output (CO) is one of the most important indices for understanding the condition of heart failure patients, various devices have been developed so far. However, most of them have not been fully utilized because they are too

invasive, highly costed or too bulky for daily clinical use. Thus, we intended to develop a small and simple device that can estimate CO from the data of respiratory movement and change in oxygen saturation with other hemodynamic parameters to facilitate treatment of heart failure patients.

(Results)

1: Development of algorithm

We obtained the relationship between lung finger circulation time (LFCT) and CO obtained using MRI in pilot study 1. However, we noticed that the relationship in some patients with low finger-tip temperature deviated from the value which was estimated from the previous data. Thus, we tried to establish the effect of raising the finger-tip temperature in pilot 2 study by measuring LFCT before and after warming hand and found that elevating the temperature decreased LFCT to the point that had been expected to be.

After determining the length of breath holding, times of repeating measurement, protocol for repeating measurement and the threshold of temperature of warming up, we conducted pilot 3 study with actual warming of finger-tip temperature. As the result, we could attain 0.85 of intraclass correlation coefficient, which means that the system is “Excellent”. Furthermore, we could measure in 96% of patients, which means that this system could be practically used in clinical setting.

2: Development of hard ware

We tried to make the system as small and light as possible. In this development process, we could make a system composed of finger-tip attachment with small box with a Pad that show the wave form and instruction of holding breath.

3: Industrialization

We consulted with a consulting company and they estimated that the needs for this device would reside in the area for in-hospital patients, out patients clinic, home care, and nursing station and the amount of market would be 4 billion Japanese yen. With the result, we started negotiation with some companies. Another company suggested that this device might be used in the area of hemodialysis to estimate the optimal amount of removing water. We have been consulting such companies.

III 事後評価総合所見

指尖に取り付けた VCSEL（垂直共振器型面発光レーザー）センサを利用し、心拍出量の測定方法として LFCT（肺-指尖循環時間）法を用いて、当初目標とした簡便な非侵襲での心拍出量モニタのプロトタイプを作成し、健常者や心不全患者を対象とした臨床評価を実施できたことは、評価されました。

一方、まだ測定の精度は不十分と考えられ、使用時に息止めと指尖温度を至適条件に設定する必要がある等の実用化に向けた問題点に対し、必ずしも理想的な解決はできていません。あわせて、換気障害を伴う呼吸器疾患や動脈硬化・狭窄を伴う疾患があれば酸素濃度の呼吸開始後の指尖部での酸素濃度の上昇が遅れる可能性もあります。

今後は、多数の多様な症例のデータ集積を早期に進めて臨床上の有用性を明らかにし、製品の出口戦略を立て、臨床の現場に提示した段階で弱点が顕在化しないように深掘りした製品設計を進めることを期待します。また、本装置で得られたデータを用いて在宅での治療を変更し、心不全患者の繰り返す再入院を防ぐためのフローの構築を考案し本装置の臨床的な位置づけを明確化していくことも期待されます。