

日本医療研究開発機構
医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 術中の迅速な呼吸異常評価のための連続呼吸音モニタリングシステムの研究開発
(英語) Development of a novel continuous monitoring system for respiratory sound
to rapidly assess intraoperative respiratory deterioration

研究開発実施期間: 平成29年8月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 志馬 伸朗
(英語) Nobuaki Shime

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 救急集中治療医学 教授
(英語) Hiroshima University Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School
of Biomedical Sciences Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

II 研究開発の概要

(1) 研究開発の内容

<医療現場の現状>

周術期は、喀痰貯留・気道浮腫・気道攣縮等による気道閉塞、肺水腫による換気障害・低酸素血症、気胸など様々な呼吸異常が起こりうる。

周術期の麻酔管理の重要なポイントは、確実な気道管理を行い、呼吸・循環状態を正常域に維持することである。この管理を行っているのは主に麻酔科医であり、麻酔科医は診察と各種モニタリングシステムを用いて、これらが正常域に維持されていることを確認している。一方、軽度の鎮静あるいは意識下に行われる小手術もあり、この場合の多くは麻酔科医が全身監視を行わない。

<現状の問題点>

従来、呼吸異常の発見・診断は主に聴診器により行われていたが、手術中の胸部聴診は必ずしも容易でなく、また間歇的にしか行えないという問題点があった。そのため、現在では連続的モニタである SpO₂（経皮的動脈血酸素飽和度）、EtCO₂（呼気終末期二酸化炭素分圧）などに置き換わっている。しかし、これらの呼吸モニタリングは、呼吸状態がある程度悪化するまで変化しない、またモニタによって食い違う値を示す、などの問題点がある。このように、現存の呼吸モニタリングは、いずれも呼吸異常を間接的に評価しているもののみであり、呼吸異常を直接的に評価できるモニタリングシステムは皆無であるといって過言ではない。

一例として、周術期の麻酔覚醒時には、喀痰貯留、気道狭窄による低酸素血症など様々な呼吸異常が起こりうるが、現存のモニタでは精度が十分ではない。このため、発見時にはすでに病状が進行しており、回復まで長時間を要したり、後遺症が残ったりする危険性もある。さらに重篤な場合は死亡する危険性もある。

<本研究の目的>

呼吸異常を迅速・直感的・客観的に評価できる呼吸音連続モニタリングシステムを開発し、手術中のみならず周術期における呼吸異常を早期診断可能にすることにより患者の重症化・後遺症・死亡のリスクを回避することを目的とする。これにより、安全性の高い手術を実施できるようになり、薬剤（抗菌薬等）使用量を減らし医療費削減・入院期間短縮に貢献することが期待できる。

(2) 研究開発の成果

<システム実現>

小型・貼り付け型のセンサープローブと、それら複数センサから集音した呼吸音を同時に取り込み、リアルタイムに異常音解析を行うアルゴリズム、及び、解析アルゴリズムから出力される解析結果等を基に情報表示するユーザーインターフェースの3つの重要開発要素から構成されるシステムを開発、システムを実現した。

① センサープローブ

小型・薄型、長時間集音可能な貼り付け型センサ
マルチチャンネル対応
外部環境音に対する耐ノイズ性

② 呼吸音解析アルゴリズム

機械学習の活用
独自音響解析技術の活用

複数部位の連続呼吸音を同時にリアルタイム解析

③ ユーザーインターフェース

直観的に呼吸異常がわかるグラフィックス

複数部位の情報を同時にリアルタイム表示

異常状態を客観的に示す Index 表示

製品化に向けた試作は、原理試作機⇒要素試作機⇒一次試作機⇒量産試作機と段階的に実施し、臨床評価結果を反映して機能性能を向上させ、仕様を確定。量産試作機の最終的な仕様として、センサは 3ch とし、異常音解析アルゴリズムの判別性能は目標である正診率 0.7 以上を達成。ユーザーインターフェースとしては、臨床でのユーザビリティ評価・臨床有用性評価結果を踏まえ、表示情報を決定、異常音の Index 表示やトレンド表示など開発・改良を加えた。呼吸音のデータ圧縮技術については、方式の見極めおよび検証を完了した。

また、スマート治療室接続検証は、東京女子医科大学チームの協力を得て接続検証を実施し、SCOT 統合表示画面上に本システムの呼吸音情報を表示できることを確認した。

なお、本システムの開発において、事業期間内に関連する 12 件の特許出願を実施済みである。

<臨床評価>

呼吸音連続モニタリングシステムの試作機を臨床現場で評価し「本システムの臨床的有用性を裏付ける研究成果の確立を行う」という目的は達成できたと考える。

開発した試作機はその都度臨床現場に導入してデータ収集を実施。収集したデータは臨床有用性評価のほか、呼吸器専門医の確認を得た合計 873 データを異常音解析アルゴリズムの開発・評価用データとして使用した。

臨床評価フィールドとしては、当初は広島大学病院内の手術室・ICU からスタートし、関連施設に徐々にフィールドを拡大し、最終年度は合計 10 か所にて実施した。

主な臨床有用性としては、抜管後の呼吸音変化・術後の気道狭窄、声門上器具位置異常評価、食道挿管評価、歯科麻酔中の気道評価等が確認されており、本システムが他のモニタリングシステムとの比較において、より早く精度よく呼吸器異常を検知し、医療従事者に覚知させることができることが確認できている。これら臨床評価結果については、日本集中治療医学会、日本麻酔科学会、日本呼吸療法医学会、臨床モニター学会等の学会で合計 37 件の発表を実施、論文化も 5 件実施済みである。

<薬機法承認取得に向けた取り組み>

開発した試作機は、臨床評価に際して承認申請を想定した安全性試験を実施。倫理審査を経て臨床現場に導入している。また、量産試作機においては、製品化（量産）を考慮した設計としており、承認申請手前の試作まで完了している。

薬機法申請に向けては、PMDA と合計 7 回の相談を実施、申請区分・評価方法の妥当性を含めて確認を行い、薬事戦略を確定。現時点で、開発前相談を終了し非臨床評価プロトコル相談の準備面談まで完了しており、承認申請の準備段階まではおおむね完了している状況である。（新型コロナウイルス感染拡大の影響等による半導体調達問題により承認申請用の試作が実施できなかったため、承認申請については未実施）

（3）将来展望

本システムの実現により、手術室のみならず、救急外来、集中治療室・救命救急センター、在宅医療、歯科など、様々な重症患者ケアにおける呼吸音連続モニタリングシステムとして有用となることが期待される。

Abstract

During the perioperative period, various respiratory complications can occur, including airway obstruction due to sputum, laryngeal edema, laryngospasm, ventilatory failure and hypoxemia due to pulmonary edema, and pneumothorax. In current medical practice, continuous monitors such as SpO₂ and EtCO₂ are used to detect respiratory complications. However, these respiratory monitors do not show abnormal values until respiratory complications become severe. Furthermore, these values only indirectly evaluate respiratory conditions and do not reflect the pathophysiology in the lungs. When suspecting the occurrence of respiratory complications, anesthesiologists often perform auscultation of respiratory sounds, but auscultation can only be performed intermittently. Furthermore, auscultation is subjective, and the results cannot be objectively shared. Thus, it is highly possible that existing respiratory monitoring alone does not adequately evaluate respiratory complications.

The aim of this study was to develop a continuous respiratory sound monitoring system that enables rapid, intuitive, and objective evaluation of respiratory complications. We aimed to enable early diagnosis of various respiratory complications not only during surgery but also in the perioperative period to avoid the risk of serious illness, sequelae, and death in patients. We improved an automatic respiratory sound analysis system that was already under development in collaboration with Pioneer Corporation. We improved the sensor probe to a small, thin, and attachable type, and also improved the sensor probe to be multi-channel so that respiratory sounds can be simultaneously analyzed from multiple locations on the chest. The respiratory sound analysis algorithm uses machine learning. This enables simultaneous and real-time analysis of respiratory sounds from multiple sites. These modifications led us to the following clinical results.

- Respiratory complications (e.g., airway narrowing) after tracheal tube removal could be detected by this system from a point in time too early to be recognized by human hearing.
- The system was able to promptly detect complications such as inadequate oxygen supply to the patient due to abnormal position of the supraglottic device (a simple method of securing the airway without inserting a tube into the trachea).
- The system was able to accurately evaluate the occurrence of esophageal intubation (a complication in which a tube accidentally strays into the esophagus).
- During dental anesthesia, saliva and blood in the oral cavity can cause airway narrowing. This system enabled rapid evaluation of these complications.

The system has passed safety tests. The design for mass production for commercialization has been completed. We have prepared for the Pharmaceuticals and Medical Devices Act. In the near future, this system would be useful as a continuous respiratory sound monitoring system in various critical care settings, including not only operating rooms but also emergency rooms, intensive care units, home healthcare, telemedicine, and dentistry.

公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないといった工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例 1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）の Y Z キナーゼ阻害活性

○ 課題名：化合物 X の Y Z キナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例 2. 標的（Y Z キナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 課題名：化合物 X を有効成分とする Y Z キナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発

○ 課題名：化合物 X を有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、Y Z キナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物 X の具体的な開示も避ける。