

日本医療研究開発機構 若手研究者によるスタートアップ課題解決支援事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 人工呼吸器患者を救う革新的神経刺激装置の開発
(英語) Development of a nerve stimulation device for early weaning the patients from the ventilator in intensive care unit.

実施期間: 令和5年7月24日 ~ 令和6年3月31日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 玉川 友樹
(英語) Yuki Tamagawa

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人大阪大学 医学部附属病院 医員
(英語) Osaka University Hospital, Clinical Fellow

II 補助事業の概要

補助事業の成果およびその意義等

和文

< 背景 >

心臓外科手術後・交通外傷・急性心不全などが原因で年間約12万人の患者が集中治療室での人工呼吸器治療を要している。原疾患が改善すれば人工呼吸器の補助から離脱することができるが、約3分の1(4万5千人)の患者は5日間以上の人工呼吸器の補助を受けている。長期間の人工呼吸器補助は、以下の3つの悪条件を助長させ、無気肺と呼ばれる肺の虚脱を大量に発生させ、肺の機能を大幅に低下させる。その結果、原疾患が治癒したにも関わらず人工呼吸器を外せず、長期間の人工呼吸器管理と死亡率上昇を招く。

1. 呼吸筋の低下

人工呼吸器の補助を受け続けると呼吸に必要な筋力が低下し、肺を十分に膨らませられなくなる。人工呼吸器から離脱しても自分の呼吸筋が疲弊してしまい、再度気管内挿管・人工呼吸器補助を受けることになる。

2. 胸水貯留

長期間の寝たきりや原疾患による炎症のため、肺の周りのスペースに胸水と呼ばれる水が貯留する。これにより物理的に肺が圧迫され、肺が虚脱する。

3. 陽圧換気による肺拡張阻害

本来、人間は横隔膜が収縮することで肺周囲に陰圧を発生させ、それにより肺が拡張している。人工呼吸器患者では陽圧をかけて肺を拡張させており、この非生理的な呼吸様式では肺が十分に拡張せず、肺が虚脱する。

このような長期人工呼吸器による無気肺に対する有効な解決法は存在せず、気管切開をして人工呼吸器を長期間使い続けているのが現状である。この場合、肺炎のリスクは高まり、死亡率も有意に上昇する。さらに人工呼吸器治療の長期化により、一日あたり100~300億円の医療費増大へとつながる。高齢化に伴い、人工呼吸器治療が長期化する患者は今後も増加することが予想され、医療資源および医療従事者への負担は大きく、喫緊の解決すべき課題である。

本研究では長期人工呼吸器装着患者の人工呼吸器治療期間を短縮するために、上記の3つの悪条件を解決する横隔神経を刺激可能なカテーテル型デバイスの開発を行う。本デバイスは、胸水排出機能に加えて、横隔膜を神経刺激で動かすことで筋力強化と生理的な呼吸へ近づける効果を同時に実現し、呼吸機能の改善を図るデバイスである。

本デバイスはカテーテルの進化だけで無気肺の数多くの原因を解決することが可能であり、人工呼吸器治療患者の治療期間の短縮、合併症・死亡の低減、数百億の医療費削減、呼吸器離脱のために行う治療やリハビリ等の医療者の負担軽減を実現しうる画期的なデバイスである。

< 研究目的 >

本研究の目的は、以下の通りである。

- 1) カテーテル型横隔神経刺激装置の作成・改良を行い、POC取得に向けた非臨床試験に使用するデバイスの開発開始。
- 2) 上記で作成したデバイスを用いて動物を用いた非臨床試験を開始し、横隔神経刺激の基本的原理の解明及び検証を行う。
- 3) PMDAのレギュラトリーサイエンス戦略相談を受ける。また、POC取得に向けた動物実験プロトコル案の策定を行う。
- 4) 事業計画書の完成、起業を行う

< 成果 >

デバイス開発：カテーテルデバイスの試作開発を段階的に行い、それを用いて動物実験で検証を行い、カテーテルに必要な仕様の絞り込み・策定を行った。実験結果から、作成した試作カテーテルを用いて意図した通りの電気刺激が行え、呼吸のサポートができることを確認した。さらに、ヒト胸腔モデルを用いてカテーテルの詳細な仕様策定を行った。電気刺激モジュールに関しては動物実験で得られた結果をもとに仕様を策定し、試作開発を開始した。また、PMDA 開発前相談で確認した要求事項をカテーテル、モジュールの仕様にそれぞれ反映して作成を開始した。

非臨床試験：家畜ブタに対して横隔神経電気刺激による呼吸生理学的効果を検証する実験を行い、特定の電気刺激パターンを用いて呼吸をサポートする事が可能であることが確認出来た。また、刺激強度の調整方法についてもパラメータの選定及び至適条件の範囲検証を行い、調整方法を確立した。カテーテル型デバイスのプロトタイプについては、それを用いて家畜ブタの横隔神経を電気刺激し、呼吸をサポートする事が可能であることが確認出来た。試作デバイスでの4時間の連続使用を行い、特に有害事象なく、継続的に呼吸サポートが行えることを確認した。本研究期間で得られた結果から、より自発呼吸に近い呼吸を実現するための電気刺激パターンの検討が必要と考えられたため、その電気刺激パターン候補について検討を行い、家畜ブタで検証を行った。

その他：本研究期間中に得られた知見を元に POC 取得のための動物実験プロトコルの作成を行い、PMDA 非臨床試験プロトコル相談の準備を開始した。また、上記で得られた知見を元に PMDA 開発前相談資料を完成させて事前面談を実施し、概念的な要求事項の確認を行った。市場調査として専門家へのヒアリングを通して医学的ニーズの検証を行った。ベンチャーキャピタルとともに事業計画書を完成させ、事業化に向けたチームビルディングを進め、起業の準備を整えた。

< 意義 >

本研究は、様々な疾患により人工呼吸器の長期使用を余儀なくされる患者に対し、その離脱を支援するカテーテル型横隔神経刺激装置の開発を目指している。本研究により創出されるデバイスは、人工呼吸器治療患者の治療期間の短縮、合併症・死亡の低減、数百億の医療費削減、呼吸器離脱のために行う治療やリハビリ等の医療者の負担軽減を実現しうる画期的なデバイスである。

本研究の成果として、まずデバイス開発においては、カテーテルデバイスの試作とその段階的な改良を行った。このデバイスは、横隔神経を刺激することで呼吸筋力の強化と人工呼吸器の早期離脱を図るものであり、実験では、動物モデルを用いた検証により、作成した試作カテーテルが意図した通りの電気刺激を行え、呼吸のサポートができることが確認され、ヒト胸腔モデルを用いた詳細な仕様策定も行き、デバイスの実用化に向けた基盤が整えられた。

次に、非臨床試験では、家畜ブタを用いて横隔神経電気刺激による呼吸生理学的効果の検証を行い、特定の電気刺激パターンを用いることで、呼吸サポートが可能であることが確認でき、刺激強度の調整方法も確立できた。試作デバイスを用いた4時間の連続使用実験では、有害事象なく継続的に呼吸サポートが行えることが確認できた。これらの結果は、デバイスが安全かつ効果的に機能することを示しており、さらなる改良と臨床試験への移行を進めるための重要なステップであると考えられる。

さらに、研究期間中に得られた知見を基に、POC (Proof of Concept) 取得のための動物実験プロトコルの作成及び、PMDA との非臨床試験プロトコル相談の準備を進め、開発前相談資料の完成および事前面談を実施し、概念的な要求事項の確認を行った。これにより、デバイスの実用化に向けた規制対応の基盤が整えられた。

また、市場調査では、専門家へのヒアリングを通じて医学的ニーズの検証が行われ、ベンチャーキャピタルとの連携により事業計画書を完成した。事業化に向けたチームビルディングも進められ、本研究の事業化に向けた準備が十分進められた。それらの成果として、令和6年8月に起業を行った。

これらの成果は、人工呼吸器からの早期離脱を可能にし、患者の予後を改善するだけでなく、医療費の削減にも寄与する可能性があり、特に高齢化が進む我が国においては、人工呼吸器治療の長期化が予想される患者が増

加することを考えると、本研究の成果は医療資源の効率的な活用にもつながる。本研究は長期人工呼吸器使用による問題を解決するための革新的なデバイス開発を通じて、患者の QOL 向上と医療経済の改善に大きく寄与する意義を持っている。

英文：

This research aims to develop a catheter-based device capable of phrenic nerve stimulation to assist in weaning patients from long-term mechanical ventilation, which is often necessary due to conditions such as post-cardiac surgery, traffic trauma, and acute heart failure. This innovative device holds the potential to significantly improve the quality of life for patients and reduce healthcare costs.

The primary achievements of this research include:

1. **Device Development:** The phased development and refinement of the catheter device were successfully conducted. This device aims to enhance respiratory muscle strength and facilitate early weaning from mechanical ventilation through phrenic nerve stimulation. Animal model experiments confirmed that the prototype catheter effectively provides the intended electrical stimulation to support breathing. Detailed specifications were also established using a human thoracic model, laying the groundwork for practical application.
2. **Animal experiments:** Animal experiments using domestic pig models demonstrated the respiratory physiological effects of phrenic nerve electrical stimulation. Specific electrical stimulation patterns were found to support breathing effectively, and methods for adjusting stimulation intensity were established. The prototype device was tested for continuous use over four hours without adverse events, confirming its safety and effectiveness. These findings represent a critical step toward further refinement and clinical trials.
3. **Regulatory and Market Preparation:** Insights gained during the research period were used to develop protocols for animal experiments to obtain proof of concept (POC). Preparations for consultation with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) regarding animal experiment protocols were initiated, and pre-consultation meetings were conducted to confirm conceptual requirements. Additionally, market research involved verifying medical needs through expert interviews, and collaboration with venture capitalists resulted in a completed business plan. Team building for commercialization was also advanced, ensuring readiness for business development.

These achievements indicate that the developed device can potentially enable early weaning from mechanical ventilation, improve patient outcomes, and reduce healthcare costs. Given the aging population and the anticipated increase in long-term mechanical ventilation patients, this research's outcomes are expected to enhance the efficient use of medical resources. The innovative device developed in this research addresses the problems associated with prolonged mechanical ventilation, offering significant benefits for patient quality of life and healthcare economics.