

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus
- 研究開発課題名： (日本語) 常時測定・変動解析用カフなしウェアラブル血圧計の実用化を加速する臨床評価と無線遠隔システムへの応用
(英語) Clinical evaluation to accelerate realization of cuffless wearable manometer for continuous monitor/variability analysis and its application for wireless remote system
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立循環器病研究センター循環動態制御部 部長 杉町 勝
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Cardiovascular Dynamics, Director, Masaru Sugimachi
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 臨床評価の実施
(英語) Conduct of clinical evaluation
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立循環器病研究センター循環動態制御部 部長 杉町 勝
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Cardiovascular Dynamics, Director, Masaru Sugimachi
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 臨床評価と大動物での評価の対比
(英語) Comparison between clinical evaluation and evaluation in large animal experiments
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立循環器病研究センター循環動態制御部 室長 上村 和紀
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Cardiovascular Dynamics, Laboratory Staff, Kazunori Uemura

分担研究 (日本語) 臨床評価の計画策定
開発課題名: (英語) Construction of protocol of clinical evaluation

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター腎臓・高血圧科 医長 岩嶋 義雄
所属 役職 氏名: (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Division of Hypertension and Nephrology, Chief Physician, Yoshio Iwashima

分担研究 (日本語) 装置開発、仕様確定
開発課題名: (英語) Development of device, establishment of specification

研究開発分担者 (日本語) セイコーエプソン株式会社技術開発本部コア技術開発センター 主事
水上 博光
所属 役職 氏名: (英語) Seiko Epson Corporation, Corporate Research & Development Division, Core Technology Development Center, Senior Staff, Hiromitsu Mizukami

分担研究 (日本語) 事業化に関する事項
開発課題名: (英語) Factors regarding to commercialization

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病研究センター知的資産部 主任 樋口 堅太
所属 役職 氏名: (英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Intellectual Asset Management, Chief, Kenta Higuchi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

1次試作(ベッドサイド据置型)に関し、電気的安全性、超音波安全性を確認後、臨床評価研究について2014.12.26に承認を得た。高血圧患者20人を対象とすることを予定し、セイコーエプソン社内での健常者データと比較した。

健常者ではAAMI規格を満たす血圧測定精度が得られていたが、1次試作を用いた高血圧患者の臨床評価では、血管周囲の脂肪が多いこと、血管が深く位置することなどの原因で十分な測定精度が得られなかった。そのため本臨床評価は2015.5に7例のデータ取得を行い早期終了した。

その後さらに解析をすすめた結果、以下の機器要因の改善を必要とすることが明らかとなった。

1. センサの幅が狭く時間経過でセンサの端での測定となる
2. 十分な画像処理が行われていない
3. 脂肪層が多い場合に超音波パワーが不足
4. センサの装着が難しい

初回臨床評価の結果を受け、2015.9までに試作機の改良を行い、2次試作にて再度臨床評価を計画した。前年度同様に、電気的安全性、超音波安全性を確認後、臨床評価研究について2015.11.13に承認を得た。

しかしながら高血圧患者でのデータ採取前に、健常人で得た長期測定データの検討により、頸動脈を用いても血管弾性（ β 値）のゆっくりとした変化は無視できないことが明らかとなった。

臨床評価だけでは、問題を解決できないため、大型イヌに麻酔下で血管収縮薬、血管拡張薬、強心薬、輸液、脱血などの手段により、血行動態を大きく変化させ、その際の血圧・頸動脈血管径関係を求めた。血行動態の大きな変化では血管弾性値（ β 値）変化は無視できたが、血管収縮薬を多く用いた際には β 値の変化が大き目であることを確認した。血管収縮薬の大量投与時以外には血圧の精度が得られたが、一方で動物の血管平滑筋を組織像で検討したところ、弾性動脈の代表である大動脈でも平滑筋が少なからず染色されることを確認した。種差も考慮の必要があるが、ヒト頸動脈でも「血管弾性（ β 値）の変化は無視できない」と結論せざるを得なかった。

そのため、測定法を改良するための動物実験に取り組んだ。脈波伝搬速度を用い血管弾性（ β 値）の変化をキャンセルする方法（特許出願）や、ごく低圧のカフ加圧により間欠的に較正を行う方法を開発した。これらの測定法改良を3次試作に組み込むべく開発を進めたが、頸動脈径からの脈波伝搬速度算出ではさらなる精度改善が必要であること、低圧カフ加圧による間欠的較正法では血圧絶対値の精度が高くないことから、今後も継続的な開発を進める必要があり、3次試作として臨床評価を行うまでには至らなかった。

これらの結果として、以下の成果を得た。

- ・脈波伝搬速度を用い β 値変化時にも血圧測定精度を向上できる方法を開発した（特許出願）。
- ・低圧カフ加圧により較正を行って血圧測定精度を向上できる方法を開発した。
- ・本法を別途開発中の心拍出量・左房圧の非侵襲測定法と組み合わせることで心不全の自動治療が可能であることを学会発表・論文発表した。

(英文)

After confirming the safety requirements (regarding to electrical and ultrasonic requirements) of the first prototype (bedside fixed type), we have obtained ethical Institutional Review Board approval of clinical evaluation study using this device on December 26th, 2014. We have planned to ask 20 patients with hypertension to participate, and data from these patients has been compared with those from healthy volunteers obtained in Seiko Epson Corporation.

Despite the precision fulfilling AAMI Standard in healthy subject, clinical evaluation with first prototype in patients with hypertension failed to show sufficient precision, due to arteries located deeper in more fatty tissue. Accordingly, we prematurely terminated this clinical evaluation with only 7 cases on May, 2015.

Further analyses have indicated the following device factors that need improvement.

1. too narrow sensor to force measurement at the edge of the sensor with time
2. insufficient image processing
3. lack of ultrasonic power to penetrate fatty tissue layer
4. difficulty in attaching sensor

Based on these results, the prototype has been improved by September, 2015. We further planned clinical evaluation of the second prototype. Similarly, after confirming the safety requirements (regarding to electrical and ultrasonic requirements), we have obtained ethical Institutional Review Board approval of clinical evaluation study using this device on November 13th, 2015.

We, however, have known that, even in human carotid arteries, vessel elasticity (beta index) would slowly change in the longer time frame. This fact has been obtained in the longer measurement in healthy subjects, before we recruited patients with hypertension to measure data.

To approach the problems unsolvable only by clinical evaluation, we dramatically changed hemodynamics of large anesthetized dogs with the use of vasoconstrictors, vasodilators, inotropes, infusion and blood removal, and examined blood pressure-carotid artery diameter relationships. Changes in vessel elasticity (beta index) were ignorable except with large dose of vasoconstrictors. Precision of blood pressure was also reasonable except with large dose of vasoconstrictors. At the same time, histological examination clearly indicated the existence of smooth muscle even in aorta, a representative elastic artery. It should be concluded that “changes in vessel elasticity (beta index) were not ignorable,” even after the consideration of species difference.

Again in animal experiments, we tried to improve measurement methods, cancelling of vessel elasticity (beta index) by pulse wave velocity (patent applied), and intermittent calibration using very low cuff pressure inflation. Though the third prototype should include these advancements, we have failed to conduct clinical evaluation with these methods, because we should continue developments to solve the following problems: measurement of pulse wave velocity with carotid artery diameter is less precise, and absolute pressure value by intermittent calibration with low pressure cuff inflation is not precise enough.

In summary, we have achieved the followings.

- We have devised a method to improve precision of pressure measurement with the use of pulse wave velocity even during changes in beta index (patent applied)
- We have devised a method to improve precision of pressure measurement with calibration using low pressure cuff inflation
- We have published (in paper and conference) the possibility of automatic treatment of heart failure by combining these pressure measurement and noninvasive measurement methods of cardiac output and left atrial pressure

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 7 件)

1. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Heart Vessels. 2015, 30, 516-26.
2. Less invasive and inotrope-reduction approach to automated closed-loop control of hemodynamics in decompensated heart failure. Uemura K, Kawada T, Zheng C, Sugimachi M. IEEE Trans Biomed Eng. 2016, 63, 1699-708.
3. Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: a theoretical analysis. Shimizu S, Kawada T, Une D, Shishido T, Kamiya A, Sano S, Sugimachi M. Heart Vessels. 2016, 31, 105-13.
4. Development of a servo pump system for in vivo loading of pathological pulmonary artery impedance on the right ventricle of normal rats. Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Turner MJ, Uemura K, Sugimachi M. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016, 310, H973-83.
5. Partial cavopulmonary assist from the inferior vena cava to the pulmonary artery improves hemodynamics in failing Fontan circulation: a theoretical analysis. Shimizu S, Kawada T, Une D, Fukumitsu M, Turner MJ, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. J Physiol Sci. 2016, 66, 249-55.

6. Effects of proximal pulmonary artery occlusion on pulsatile right ventricular afterload in rats. Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Turner MJ, Uemura K, Sugimachi M. Circ J. 2016, 80, 2010-8.
7. Effects of Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty on Office and Home Blood Pressure and Home Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis. Iwashima Y, Fukuda T, Kusunoki H, Hayashi SI, Kishida M, Yoshihara F, Nakamura S, Kamide K, Horio T, Kawano Y. Hypertension. 2017; 69: 109-17.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 心筋組織ドプラーによる左右房室弁輪速度比計測を応用した、画期的な左心室充満圧推定法の開発, 口頭, 上村 和紀, 知念 大悟, 永井 利幸, 川田 徹, 安田 聡, 杉町 勝, 第54回日本生体医工学会大会, 2015/5/9, 国内
2. 肺高血圧症の病態解明のための肺動脈インピーダンス制御システムの開発, ポスター, 福満 雅史, 川田 徹, 清水 秀二, ターナー マイケル, 上村 和紀, 杉町 勝, 第54回日本生体医工学会大会, 2015/5/8, 国内
3. Development of a servo-control system to impose desired pulmonary artery impedance in rats, ポスター, Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. HAKATA Cardiovascular Conference 2015, 2015/5/29, 国内
4. 循環管理を支援する、血行動態自動制御システムの低侵襲化-臨床応用を見据えて-, 口頭, 上村 和紀, 川田 徹, 鄭 燦, 杉町 勝, 第36回日本循環制御医学会総会, 2015/6/5, 国内
5. 肺高血圧症における右室後負荷を模擬できる肺動脈インピーダンス制御システムの開発, 口頭, 福満 雅史, 川田 徹, 清水 秀二, 杉町 勝, 第36回日本循環制御医学会総会, 2015/6/5, 国内
6. Computer-controlled infusion system of cardiovascular drugs to automatically optimize hemodynamics in decompensated heart failure, ポスター, Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, European Society of Cardiology Congress 2015, 2015/8/31, 国外
7. Development of an impedance modulation system to mimic pathological afterload of pulmonary hypertension on the in vivo right ventricle, ポスター, Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Turner M, Uemura K, Sugimachi M, 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2016/3/19, 国内
8. Less invasive and guideline-oriented approach to automated closed-loop control of hemodynamics in decompensated heart failure, ポスター, Uemura K, Kawada T, Zheng C, Sugimachi M, 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2016/3/19, 国内
9. Central pulmonary artery occlusion increases characteristic impedance rather than peripheral resistance in normal rats, ポスター, Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Turner M, Uemura K, Sugimachi M, 80th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2016/3/20, 国内

10. 動的な右室後負荷の病態生理学的意義を解明するための生体内肺動脈インピーダンス制御システムの開発, 口頭, 福満 雅史, 川田 徹, 清水 秀二, 上村 和紀, 杉町 勝, 第 93 回日本生理学会大会, 2016/3/22, 国内
11. 心不全循環管理を支援する血行動態自動制御システムの臨床応用を目指した低侵襲化, 口頭, 上村 和紀, 川田 徹, 鄭 燦, 杉町 勝, 第 55 回日本生体医工学会大会, 2016/4/26, 国内
12. 肺高血圧症における病的な右室後負荷を模擬できる生体内肺動脈インピーダンス制御システムの開発, ポスター, 福満 雅史, 川田 徹, 清水 秀二, ターナー マイケル, 上村 和紀, 杉町 勝, 第 55 回日本生体医工学会大会, 2016/4/28, 国内
13. Quantification of pathological pulmonary impedance using arterial model, 口頭, Fukumitsu M, Kawada T, Shimizu S, Uemura K, Sugimachi M, Life Engineering Symposium 2016, 2016/11/3, 国内
14. Computer-controlled de-coupling between heart rate and cardiac contractility improves cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in acute heart failure - theoretical and experimental analyses -, 口頭, Uemura K, Sugimachi M, 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2017/3/17, 国内
15. 下大静脈から肺動脈への部分循環補助は、破綻したフォンタン循環の血行動態を改善する, ポスター, 清水 秀二, 川田 徹, 畝 大, 福満 雅史, ターナー マイケル, 神谷 厚範, 宍戸 稔聡, 杉町 勝, 第 94 回日本生理学会大会, 2017/3/28-30, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
特願 2015-105496 号