

2024 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書 [萌芽・探索型]

所 属 国立循環器病研究センター

氏 名 西川 拓也

[研究テーマ]

集中治療・周術期の臨床判断を支える、循環動態一機能マッピング型モニタの開発

[分野]

- ☐ ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ☐ ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ☒ ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ☐ ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ☐ ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ☐ ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

集中治療・周術期患者の循環動態は劇的に変化し、血管作動薬や輸液の選択・使用などの治療医の臨床判断が患者の生死に直結する。臨床判断を支えるのが循環モニタリングである。既存の循環モニタリングでは血圧、心拍出量、肺うっ血などの循環動態パラメタは確認できるが、循環動態を構成する循環機能（心機能、血管特性、有効循環血液量）は不明である。治療医は知識と経験に基づき患者の循環動態パラメタから病態をもたらしている循環機能を推定し、心血管作動薬・輸液・デバイスなどの治療によって、血圧・心拍出量などの循環動態パラメタを保つ。治療に直結する循環機能を直接モニタリングすることは、最適な臨床判断に直結する。

心臓の総合的なポンプ機能を表す心拍出量曲線および有効循環血液量といった循環機能は循環動態の根幹である。それらの循環機能は包括的循環平衡モデルにより定量的に評価でき、循環機能が分かると治療の選択肢となる、輸液、デバイス治療などの循環変化を予測することが可能である。また、循環機能は治療の効果に直結するため、連続的にモニタリングし、循環機能に対応した薬物投与量にコントロールすることで急性心不全の治療を自動で行うことも可能になる。

循環機能を推定するのに必要な血圧・心拍出量・中心静脈圧については、すでに直接測定・推定法が確立し臨床現場で行われている。一方で、左房圧についてはまだ連続的な推定法が確立しておらず、循環機能推定の最後の課題となっている。左房圧は左心の前負荷を反映する循環パラメタで、左心機能や有効循環血液量の推定に不可欠なパラメタである。一般的には右心カテーテルのバルーンを肺動脈に閉塞させて、その先の圧である肺動脈楔入圧を計測し、それが左房圧に一致するとして評価されている。しかしながら、肺動脈楔入圧の測定には、右心カテーテルによる肺動脈のバルーン閉塞が必要であるという限界がある。右心カテーテルが挿入されている患者であっても、測定に医師

の手技が必要なこと、肺動脈損傷のリスクなどから、頻回に測定することはほとんどない。

肺動脈圧波形から連続的に左房圧を推定するアルゴリズムを考案した。左房圧が連続的に推定可能になれば、集中治療・周術期において循環動態パラメタと循環機能をマッピングし、モニタリングすることが可能となる。連続的な循環評価と治療選択の臨床判断に直結する循環動態-機能マッピング型モニタの開発は、「臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器」の実現に資することが期待できる。

本研究の最終的な目標は、治療医の臨床判断を支える循環動態指標と循環機能を持続的に描画し、患者の現在の状態やこれまでのトレンドを正確に表す循環動態-機能マッピング型モニタを開発することである。本研究範囲では、そのコアとなる肺動脈圧から瞬時左房圧モニタリングを行うアルゴリズムを開発及びモニタからのリアルタイムデータ抽出技術を開発する。

2. 研究方法・計画

① 肺動脈拡張期圧—肺動脈楔入圧関係の検証

既存手法による肺動脈拡張期圧と肺動脈楔入圧関係を、大動物実験、済生会熊本病院で、肺動脈カテーテルを留置した補助循環下の患者の循環動態データ及びオープンデータとして公開されている Physionet のデータを用いて、肺動脈楔入圧を肺動脈拡張期圧の関係性を検証する。

② 左房圧連続方法の開発及び POC の確立

肺動脈圧から左房圧を持続推定する方法を開発する。開発したアルゴリズムの検証を7頭の大動物を用いて検証する。麻酔下で、肺動脈圧・左房圧を直接測定しながら、心血管作動薬による循環変動を加えて、肺動脈圧から持続的に推定した左房圧の推定精度を、肺動脈拡張期圧の変化と比較し検証する。また、アルゴリズムを済生会熊本病院で繰り返し肺動脈楔入圧を測定したデータに適応し、予測精度を検証する。

③ 循環モニタ開発

既存の循環モニタから、ベンダーに依存しない循環動態パラメタの自動・連続的抽出技術を確立する。

④ 開発循環モニタのニーズ調査

集中治療に関与する医療スタッフを対象に、現在の循環モニタに関して実態の把握と、新規の循環モニタに期待されることについてアンケート調査を行う。

3. 研究成果及び考察

① 肺動脈拡張期圧—肺動脈楔入圧関係の検証

肺動脈楔入圧と臨床で代替指標として用いられている肺動脈拡張期圧との関係を大動物実験 (55 data set) と済生会熊本病院で補助循環患者を対象とした臨床データ (243 data set)、米国の循環動態のオープンデータ (Physionet, 82 data set) から検証した。肺動脈楔

入圧と肺動脈拡張期圧との誤差には、肺動脈拡張期圧そのものと相関関係を認めた。肺動脈拡張末期圧を用いて補正を行うことにより、3つの全てのデータセットで平均二乗誤差が低下（全体平均 20%）し（右図）。

- ② 肺動脈楔入圧連続方法の開発及び POC の確立
- 肺血管の特性を利用し、肺動脈楔入圧を連続的に推定する方法を開発した。7 頭の大動物（イヌ）を用いて、心不全モデルを作成し、肺動脈圧および肺動脈楔入圧の代替として左房圧を持続測定した。循環作動薬として、強心薬、血管拡張薬、利尿薬を投与した。従来法と発明法のいずれにおいても変化の方向性を追従することは可能であった。10 分後の実測左房圧の変化分と、従来法と発明法の変化分を用いて予測精度を検証すると、発明法が推定の誤差が少なかった（決定係数：従来法 0.27, 発明法 0.92）。

済生会熊本病院の臨床データに適応したところ、従来法と比較し、明らかな推定精度の改善は認めなかったものの、推定誤差に影響する因子があることが分かり、開発法の適法範囲の検証を進めている。

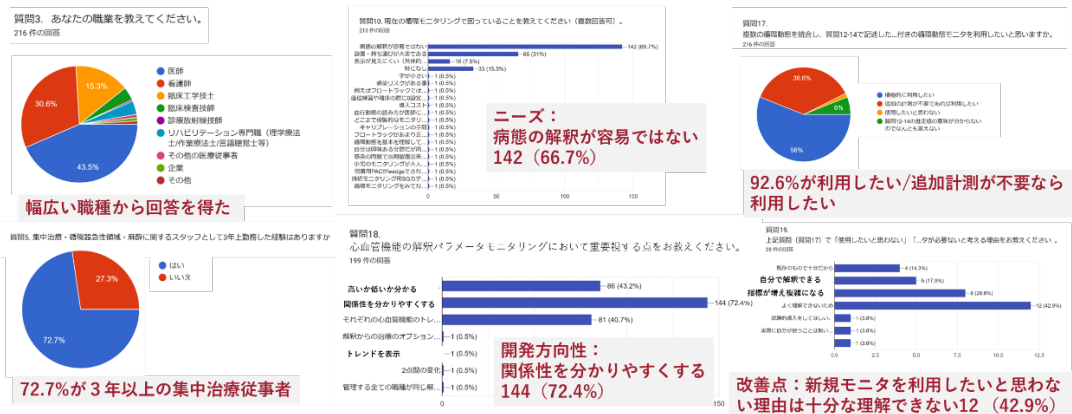
- ③ 循環モニタ開発

循環モニタから新規循環モニタに必要なデータを自動・連続的に抽出する方法を確立した。新規手法はベンダーに依存しない方法を用いており、あらゆる循環モニタに対応することができる。

- ④ 開発循環モニタのニーズ調査

集中治療に関わる 216 名を対象に行ったアンケート調査を行った。幅広い職種からのアンケート結果があつまり、66.7%が既存の循環モニタで病態の解釈が容易ではないと回答し、病態把握の支援に関するニーズは高いことが明らかとなった。

図. 循環モニタリングに関するアンケート調査（216人）



4. まとめ

臨床判断を支援する循環機能モニタリングの基盤技術開発を行った。連続的肺動脈楔入圧推定法を確立し、モニタのデータ抽出及びニーズ調査を行い、開発方向性の確立を進めた。本成果をもって橋渡し研究プログラムシーズ A の獲得につなげることができた。、現在は知財化の準備を進めており、今後は知財確保と共に連携企業を探し、上市に向けた医療機器開発を進めていく。

5. 倫理面への配慮

動物実験については、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」(日本学術会議、平成 18 年 6 月)ならびに、「国立循環器病研究センター動物実験実施規程」を遵守し、国立循環器病研究センター動物実験管理委員会の承認のもと、動物愛護精神に則り実施した。

臨床研究については、世界医師会ヘルシンキ宣言の趣旨および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、倫理審査委員会の承認のもとで実施する。個人情報取扱いに関して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」および適用される法令、条例等を遵守した。

6. 研究業績

- I. Nishikawa T, Uemura K, Matsushita H, Morita H, Sato K, Yoshida Y, Fukumitsu M, Kawada T, Saku K. Development of a Framework for the Hemodynamic Impact of Positive End-Expiratory Pressure in Normal and Heart Failure Conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2025 Feb 1;328(2):H361-H376.
- II. Nishikawa T, Kamada K, Morita H, Matsushita H, Yokota S, Sato K, Unoki T, Tsutsui H, Sunagawa K, Saku K. Automated control of Impella maintains optimal left ventricular unloading during periods of unstable hemodynamics and prevents myocardial damage in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2024 Jun 6;410:132244.
- III. 西川 拓也, “循環をモデル化し生体を制御する自動循環管理システムの開発”, 第 63 回日本生体医工学会大会, 令和 6 年 5 月 23-25 日(鹿児島)
- IV. 西川 拓也, 上村 和紀, 朔 啓太, “ガイドン循環平衡理論を応用した循環機能推定ソフトウェアの開発”, 第 35 回日本臨床モニター学会総会, 令和 6 年 5 月 18-19 日(栃木)

助成期間終了後の開発構想

本邦における循環モニタリングについては、主としてエドワーズ、日本光電、フクダ電子の 3 社で市場が形成されている。各企業が他企業との差別化をはかるために注力しているのが、循環動態を分かりやすく臨床医に伝わるように可視化することである。エドワーズ社のヘモスフィアでは、血圧・血管抵抗などの循環動態に加えて、一回拍出量変動(SVV)などの循環機能指標を表示している。本研究で開発する循環機能モニタリングは、基本的な生理学・心力学に基づいており循環機能の生理的・臨床的意味が明確化している点が強みである。そのため、本助成期間終了後は、実用化に向けて、既存の循環モニタの臨床的価値が倍化されることを実証し、関連知財を確保する。その上で、企業（日本光電、フクダ電子の日系企業が第一候補）に情報提供し、導出を狙う。

令和 7 年度より、橋渡し研究プログラム シーズ A（京都大学拠点）の支援により、本研究開発により確立した左房圧推定技術や、関連するデータ取得技術、画面表示方法などの知財化を進める。

臨床的価値が向上することの実証としては、大動物を用いて、様々な病態・介入において、提案手法による循環機能推定の正確性を検証する。また、臨床データで検証すすめるために、圧波形の時系列データを取得する集中治療・循環動態レジストリを、国立循環器病研究センター及び熊本済生会病院で構築する。症例登録を進め、後ろ向き解析により開発機器の精度を検証する。

関連学会での協力体制の構築、実用化企業との連携、関連知財の確保を進め、橋渡し研究プログラムやAMEDの実用化事業へ積極的に応募を行い、上市に向けた非臨床POCの確立、臨床POC確立に向けた準備を、PMDA 相談と合わせて、進めていく。