

201434021A

厚生労働科学研究委託費
(医療機器開発推進研究事業)

平成 26 年度
委託業務成果報告書

「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」 []

業務主任者：杉町 勝

(独立行政法人 国立循環器病研究センター)

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の医療機器開発推進研究
委託事業による委託業務として、独立行政法人 国
立循環器病研究センターが実施した平成26年度
「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」に関する研究の成果を取りまとめたも
のです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

独立行政法人 国立循環器病研究センター 循環動態制御部長 杉町 勝 1

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 臨床評価のプロトコール作成に関する研究

独立行政法人 国立循環器病研究センター 循環動態制御部長 杉町 勝 7

2. ウェアラブル血圧計臨床評価実施前の、測定精度評価方法の細部検討

独立行政法人 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 31

3. ウェアラブル血圧計プロトタイプの高血圧患者に対する適用可能性の評価

独立行政法人 国立循環器病研究センター 高血圧・腎臓科 部長 河野 雄平 37

4. 臨床評価のための評価機の安全性確認

セイコーエプソン株式会社 コア技術開発センター 課長 青木 三喜男 42

5. 連続血圧計の実用化に関する検討

独立行政法人 国立循環器病研究センター 知的資産部 室長 長谷川 周平 51

III. 学会等発表実績

. 59

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
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
委託業務成果報告（総括）

業務主任者 杉町 勝 国立循環器病研究センター 循環動態制御部長

研究要旨 高血圧によるリスク管理には長時間を過ごす自宅等の血圧が重要である。開発を加速化する装置では不快なカフ加圧がなく、医学的に必要な精度と頻度での血圧測定を可能とする。未受診者や未治療者の減少、高血圧の早期是正、疾病二次予防、血圧日内変動を用いた臓器障害リスク分析を実現する。リスク管理を精密化し、偽陽性による不必要な投薬、偽陰性による治療の遅延をなくして効率的、安全で必要十分な降圧治療に結びつく。遠隔情報収集によりさらに医学的貢献は増加する。

① 一次臨床評価の計画・実施

a. プロジェクトの総合推進

杉町 勝（国立循環器病研究センター 循環動態制御部 部長）

b. 臨床評価の詳細具体化

杉町 勝（国立循環器病研究センター 循環動態制御部 部長）

c. 臨床評価の実施

河野 雄平（国立循環器病研究センター 生活習慣病部門 部門長）

d. 基礎実験による補完

上村 和紀（国立循環器病研究センター 循環動態制御部 室長）

e. 実用化検討会の開催

長谷川 周平（国立循環器病研究センター 知的資産部 専門職）

② 臨床評価用機器開発

a. 機器の臨床適合性評価

青木 三喜男（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 課長）

b. 機器の小型化

青木 三喜男（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 課長）

A. 研究目的

高血圧は種々の循環器疾患（特に心筋梗塞、心不全、脳梗塞）のリスク因子となり、結果として医療費増大に大きく影響する。その壮年期よりの早期是正は低コストでのリスク低減が期待でき、既往患者の二次予防でも血圧是正は重要である。一方で症状がなく受診・継続治療率が低いことが早期血圧是正を困難にしている。最新の高血圧学会ガイドラインでも長い時間を過ごす家庭血圧を重視しており、健常者でも何時でも何処でも（在宅など）一日に何度でも正確な血圧測定ができる装置が求められている。また血圧変動の大きさや日内変動パターンが臓器障害に密接に関連することも知られ、血圧の連続監視から詳細なリスク分析が可能となる。以上より軽量で装着可能、医学的に必要な精度と頻度で連続して測定ができ、かつカフを何度も締付けるといった不利益がなく対象者が快く使用できる装置の開発が必要である。

本研究では、在宅での血圧管理を可能とする、非侵襲で血圧変動を連続監視可

能なウェアラブル血圧計の商品仕様を確定し、臨床評価を通じて実用化を加速する。同時に市町村単位の多数機器の血圧情報を集約し個別指導とともに疫学解析を可能とする大規模遠隔診断システムの搭載を検討する。

B. 研究方法

初年度は、開発済みのベッドサイド据置型装置と貼り付けセンサについて臨床評価に使用可能であることを担保するため、電気的安全性、超音波装置としての安全性が予め基準を満たすことを確認した。この安全性担保をもとに高血圧患者での初めての臨床評価のプロトコルを策定し、国立循環器病研究センターの倫理委員会での承認を得た。健常者についてのデータはセイコーエプソン社内での研究者自身のデータを取得していたので、軽症～中等症の高血圧患者20名を対象とした。血圧変化を正確に測定できることを実証する必要があるため、寒冷刺激、精神負荷（計算等）による血圧上昇時の測定を行った。介入に対し補償保険に加入した。上腕でオシロメトリック法により血圧測定を行い、両測定値の一致度を検定した。2月にはデータ採取を開始し、3月には終了する予定である。

今後、臨床評価の結果を総括し、測定原理での測定可能性（頻度・精度等）を再確認し、商品の一次仕様、ターゲットユーザー層、申請医療機器分類案を決定する。なお同じ測定原理による連続血圧装置（透析時使用を想定したもの）についてはPMDAに薬事戦略相談（対面助言）をすでに受けており（事前相談、添付）、本年度期間内の相談ではこれ以上の相談結果は得られないと判断したため、2年度にさらに進んだ段階の開発前相談を受けることに変更した。

（倫理面への配慮）

臨床評価は臨床研究に関する倫理指針および人を対象とする医学系研究に関する

倫理指針にしたがって行った。倫理委員会にて研究計画の承認を得たのち、同委員会で承認された説明文書を用いた十分な説明を行った上で完全な自由意思のもとでの各被験者のインフォームド・コンセントを得て行った。血圧を変動させる手段としては可能なかぎり危険性の少ない方法を用いた。

本研究では複雑な統計手法を用いないため、生物統計学の専門家の参加を要しなかった。

C. 研究結果

初年度に以下の実績を達成した。

1) 開発したベッドサイド据置型装置と貼り付けセンサで臨床評価を行うために、電気的安全性、超音波装置としての安全性基準を満たすことを確認した。

2) 高血圧患者20名での初めての臨床評価を行うために、プロトコルを策定し国立循環器病研究センターの倫理委員会での承認を得た。健常者についてのデータはセイコーエプソン社内での研究者自身のデータを利用することとした。

3) 現在進めている補償保険の手続きを完了し、2月に臨床評価のデータ採取を開始した。

4) 以下の解析を行った。寒冷刺激、精神負荷による血圧変化が精度よく測定できることのオシロメトリック自動血圧計での測定との比較対照、センサ貼り付け場所・方法の標準化、血管径の自動算出アルゴリズムの高精度化、動脈硬化の程度と精度の関係、臨床的背景因子と動脈高度との関係などについて解析により明らかにした。

5) 商品の一次仕様、ターゲットユーザー層、申請医療機器分類案を考察した。

なお同じ測定原理による連続血圧装置（透析時使用を想定したもの）についてはPMDAに薬事戦略相談（対面助言）をすでに受けており（添付）、本年度期間内は相談を受けないことにした。

D. 考察

開発を行う血圧計は従来とは別の測定原理を用いカフによる締付けを要しない。従来の24時間血圧計(ABPM)では血圧日内変動をカフ加圧により測定するため、測定頻度が限られるだけでなく在宅などで継続的に測定する場合、患者の生活の質を著しく低下させる。「健常者でも何時でも何処でも」という目的にはABPMは適しない。一方で本血圧計ではカフ加圧を用いず、原理的に一拍ごとに血圧を測定でき、医学的に必要な精度と頻度を両立することが可能である。本研究ではすでに開発した体表貼付センサとベッドサイド据置プロトタイプによる臨床評価(初年度)、体表貼付センサと開発中の携帯可能な装置による臨床評価(2~3年度)を行う予定である。

本血圧計では血圧の増減に伴う血管径のわずかな変化を超音波計測により精密に計測し血圧値を求める。古くから知られる測定原理であるが、交感神経による血管収縮が精度を悪化させ実用化を阻んでいた。申請者らは交感神経性の収縮がない測定部位(血管の部位)を選択することで良好な測定精度が得られることを大動物で初めて実証した。さらに独自技術による薄型超音波素子(27×14×5.6mm)を使用することによりセンサ、装置ともに装着可能な装置を実現できる見通しを得た。

E. 結論

高血圧によるリスク管理には長時間を過ごす自宅等の血圧が重要であるが、開発する装置では不快なカフ加圧なく医学的に必要な精度と頻度での血圧測定を可能とした。未受診者や未治療者の減少、高血圧の早期是正、疾病二次予防、血圧日内変動を用いた臓器障害リスク分析を実現する。リスク管理を精密化し、偽陽性による不必要な投薬、偽陰性による治

療の遅延をなくして効率的、安全で必要十分な降圧治療に結びつく。遠隔情報収集によりさらに医学的貢献は増加する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Turner MJ, Shishido T, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. Guanfacine enhances cardiac acetylcholine release with little effect on norepinephrine release in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci*. 2015; **187**: 84-87.
2. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Sata Y, Turner MJ, Shirai M, Sugimachi M. Acute effects of arterial baroreflex on sympathetic nerve activity and plasma norepinephrine concentration. *Auton Neurosci*. 2014; **186**: 62-68.
3. Shimizu S, Kawada T, Une D, Shishido T, Kamiya A, Sano S, Sugimachi M. Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: a theoretical analysis. *Heart Vessels*. 2014 (in press).
4. Sakurai S, Kuroko Y, Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Yamazaki T, Sugimachi M, Sano S. Effects of intravenous cariporide on release of norepinephrine and myoglobin during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits. *Life Sci*. 2014; **114**(2): 102-106.
5. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014; **16**(10): 1056-1065.
6. Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Fukano H, Sugimachi M, Hisada T, Nishimura S,

- Sugiura S. Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: Optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs. *Prog Biophys Mol Biol.* 2014; 115(2-3): 129-139.
7. Turner MJ, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Sustained reduction in blood pressure from electrical activation of the baroreflex is mediated via the central pathway of unmyelinated baroreceptors. *Life Sci.* 2014; 106(1-2): 40-49.
 8. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. *Heart Vessels.* 2014 (in press).
 9. Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Uemura K, Turner MJ, Yamamoto H, Sugimachi M. Chronic vagal nerve stimulation improves baroreflex neural arc function in heart failure rats. *J Appl Physiol.* 2014; 116(10): 1308-1314.
 10. Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, Arakawa T, Noguchi T, Sugimachi M, Goto Y. Targeting of high peak respiratory exchange ratio is safe and enhances the prognostic power of peak oxygen uptake for heart failure patients. *Circ J.* 2014; 78(9): 2268-2275.
 11. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Kamiya A, Turner MJ, Yamamoto H, Shishido T, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine suppresses cardiac and gastric sympathetic nerve activities but selectively activates cardiac vagus nerve. *Circ J.* 2014; 78(6): 1405-1413.
 12. Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol.* 2014; 5: 256.
 13. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kosaka T, Maeda Y, Kawano Y, Miyamoto Y. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *Am J Hypertens.* 2014; 27(5): 710-719.
 14. Yamasaki T, Iwashima Y, Jesmin S, Ohta Y, Kusunoki H, Hayashi S, Horio T, Kawano Y. Comparison of efficacy of intensive versus mild pitavastatin therapy on lipid and inflammation biomarkers in hypertensive patients with dyslipidemia. *PLoS ONE* 9(2): e89057.
 15. Ohta Y, Iwashima Y, Hayashi S, Yoshihara F, Nakamura S, Kamide K, Horio T, Kawano Y. Trend of office and home blood pressure control in treated hypertensive patients: changes in antihypertensive medication and salt intake. *Clin Exp Hypertens.* 2014, 36(2): 103-107.
 16. Ueda S, Morimoto T, Ando S, Takishita S, Kawano Y, Shimamoto K, Ogihara T, Saruta T A randomised controlled trial of thiazide diuretics and risk for type 2 diabetes mellitus: Diuretics in the Management of Essential Hypertension (DIME) study. *BMJ Open.* 2014; 4(7): e004576.
 17. 林 真一郎, 河野 雄平. 血圧測定の基本：どれをもってその人の血圧とするか. *糖尿病診療マスター* 2014 12(6):
 18. 赤川 英毅, 巽 英介, 長谷川 周平, 妙中 義之. 均てん化と事業創出を展望した国循の食事業の現況. *循環器病研究の進歩* 2013; 34: 16-20.
2. 学会発表
 1. 杉町 勝 How to submit your works - Various precaution you should have in mind before submission - 第53回日本生体医工学会大会
 2. 李 梅花, 稲垣 正司, 鄭 燦, 川田 徹, 上村 和紀, 杉町 勝 迷走神経の電気刺激による急性心筋梗塞ラットの致死性不整脈死の制御及び心臓リモデリングの予防改善作用 第53回日本生体医工学会大会

3. 川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 ラットにおける動脈圧受容器反射中枢弓の高域遮断特性 第53回日本生体医工学会大会
4. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、上村 和紀、稲垣 正司、杉町 勝 ラットにおける迷走神経慢性電気刺激方法 第53回日本生体医工学会大会
5. 上村 和紀、稲垣 正司、鄭 燦、李 梅花、川田 徹、杉町 勝 肺動脈楔入圧の、画期的な低侵襲推定法の開発 第53回日本生体医工学会大会
6. 川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、ターナー マイケルジェームズ、杉町 勝 交感神経活動と血中ノルアドレナリンの関係は直線的か？ 第35回日本循環制御医学会総会
7. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝 ドネペジル中枢投与の心保護における末梢性 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体の影響 第35回日本循環制御医学会総会
8. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝 迷走神経刺激による心不全ラットの渇き抑制作用 第35回日本循環制御医学会総会
9. 清水 秀二、川田 徹、杉町 勝 下大静脈からの部分肺循環補助は、Fontan循環の血行動態を改善する 第35回日本循環制御医学会総会
10. Kawada T, Li M, Shimizu S, Sugimachi M. Treatment effects of chronic vagal nerve stimulation on Dynamic and static characteristics of the arterial baroreflex. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
11. Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M. Recent topics of pharmacological vagal activation therapy. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
12. Moslehpour M, Kawada T, Sugimachi M, Mukkamala R. Nonlinear identification of the total baroreflex arc. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
13. Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M. Novel technique to monitor cardiac output by measuring pulmonary electrical impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization / defibrillation device. *ESC Congress 2014*
14. Nakashima T, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Ogawa H, Yasuda S, Kusano K, Sugimachi M. Homogeneous LV conduction sequence on MCG predicts an excellent long-term prognosis in narrow QRS patients after cardiac resynchronization therapy. *ESC Congress 2014*
15. Shimizu S, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Partial pulmonary circulatory assist from inferior vena cava to pulmonary artery improves haemodynamics in the failed Fontan circulation due to high pulmonary vascular resistance. *ESC Congress 2014*
16. Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M. Heterogeneous repolarization on magnetocardiography predicts adverse outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. *ESC Congress 2014*
17. Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M. Magnetocardiographic analysis of ventricular repolarization in hypertrophic cardiomyopathy: the role of heterogeneous repolarization on the occurrence of lethal ventricular tachyarrhythmias. *ESC Congress 2014*
18. Turner MJ, Kawada T, Sugimachi M. Static characteristics of the aortic baroreflex following blockade of unmyelinated baroreceptor activity with resiniferatoxin. ライフエンジニ

アリング部門シンポジウム 2014

19. Kawada T, Sugimachi M. Application of acupuncture to circulatory regulation using engineering approach. ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014
20. 清水 秀二、川田 徹、ターナー マイケルジェームズ、宍戸 稔聡、杉町 勝 左心低形成症候群に対するハイブリッド手術の血行動態シミュレーション 第 107 回近畿生理学談話会
21. Turner MJ, Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M. Dynamic carotid baroreflex characteristics are unaffected by the electrical stimulation of aortic baroreceptors. 第 107 回近畿生理学談話会
22. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Peripheral α 7-nicotinic acetylcholine receptors contribute to cardio-protective effects of central donepezil infusion in chronic heart failure rats. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*
23. Kawakami S, Takaki H, Hashimoto S, Wada M, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Sugimachi M. Fragmentation assessed by magnetocardiography but not electrocardiogram can predict future cardiac events in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*
24. Oguchi Y, Takaki H, Hashimoto S, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Yasuda S, Kamakura S, Sugimachi M. Fragmented QRS activity representing inhomogeneous left ventricular conduction on magnetocardiography predicts adverse outcomes in patients with LBBB and left ventricular dysfunction. *American Heart Association Scientific*

Sessions 2014

25. 川田 徹、ターナー マイケルジェームズ、杉町 勝 高血圧自然発症ラットにおける動脈圧反射中枢弓の動特性 第 50 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会
26. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Kawano Y, Miyamoto Y. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita study. *Hypertension Athens 2014 (Joint Meeting ESH-ISH)*
27. Ohta Y, Ohta K, Ishizuka A, Hayashi S, Kishida M, Iwashima Y, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y. Awareness of salt restriction and actual salt intake in treated hypertensive patients at a hypertension clinic and a general clinic. *Hypertension Athens 2014 (Joint Meeting ESH-ISH)*
28. 河野雄平. Chronic kidney disease and atrial fibrillation in hypertensive patients. 第 29 回日本不整脈学会学術大会
29. 河野雄平. 食塩と高血圧, 循環器病: 24 時間の血圧コントロール. 第 37 回日本高血圧学会総会
30. 河野雄平. 未病としての生活習慣病: ライフスタイル改善と薬物療法の意義. 第 21 回日本未病システム学会総会
31. 長谷川周平. 国立循環器病研究センターにおける食事業の取組について. 第 21 回日本未病システム学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
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
委託業務成果報告（業務項目）

臨床評価のプロトコール作成に関する研究

担当責任者 杉町 勝 国立循環器病研究センター 循環動態制御部長

研究要旨 超音波による血管径測定をもとにしたカフなしウェアラブル血圧計の開発を加速するため、ベッドサイド据置型の試作機と貼り付け型のセンサー素子を用い、最初の臨床評価に必要な臨床評価のプロトコール作成を行った。「前向き、血圧変動のための介入を伴う、実行可能性および精度確認のための探索的研究」として、実際にこの血圧測定が必要となる軽症～中等症の高血圧患者20例を対象として計画した。オシロメトリック法での測定血圧を基準とし、薬物を用いない低侵襲な方法として寒冷昇圧、計算負荷、バルサルバ負荷により血圧を変動させて精度を検討した。適切で科学的な考慮のもとで、低侵襲な介入のみによって血圧値を広い範囲で変動させながら、安全に精度検討が可能となった。

A. 研究目的

本研究では、血圧の常時測定や血圧の変動解析のために、超音波による血管径測定をもとにしたカフなしウェアラブル血圧計を開発し、その実用化を加速することを目的としている。本年度は、ベッドサイド据置型の試作機と貼り付け型のセンサー素子を用い、最初の臨床評価（first in man trial）を行うことをめざしており、そのために必要な臨床評価のプロトコール作成を行った。

B. 研究方法

図1に本研究で用いる血圧測定の測定原理を示す。血管径は超音波測定により連続測定が可能である。血管径と血圧の間には非線形の一対一の関係があり、両者の間の時間遅れはほぼ無視でき、血管粘性による波形の歪みも無視可能な範囲である。

一方で血管には一般に平滑筋があり交感神経の支配を受けるために、血管内圧の影響だけでなく、交感神経の活動に伴う血管収縮でも血管径が減少する。本研究では、交感神経性の血管収縮のきわめて小さい総頸動脈を用いることによりこの問題を回避した。

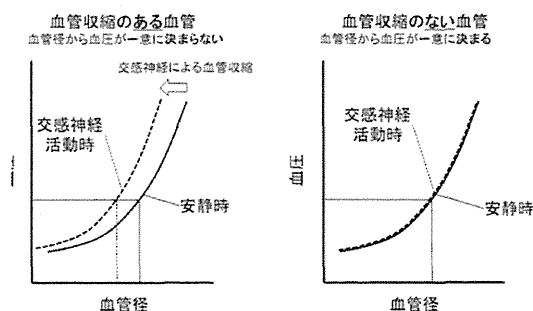


図1 カフなしウェアラブル血圧計の測定原理 交感神経性の血管収縮のない血管の部位を選択することで血管径から精度よく血圧を測定できるようになった

(倫理面への配慮)

本研究の臨床評価は、臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。当該研究は、国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得て開始し、承認済みの計画書、説明同意文書に基づいて、研究参加者のインフォームド・コンセントを得て行った。

C. 研究結果

今回の臨床評価は「前向き、血圧変動のための介入を伴う、実行可能性および精度確認のための探索的研究」である。

すでに共同研究先のセイコーエプソン社内の研究者自身を用いた検討において、健常者での血圧測定の原理および精度はある程度確認されている。また大動物(イヌ)を用い、本測定原理は心血管作動薬投与や血液量変化の際にも血圧測定の精度は良好であった。そのため最初の臨床評価は、実際にこの血圧測定が必要となる軽症～中等症の高血圧患者20例を対象として計画した。



図2 ベッドサイド据置型試作装置

組み入れ基準は、

1. 高血圧・腎臓科に原因精査や生活習慣改善のために入院中の軽症～中等症高血圧患者
2. 入院後血圧が安定し、薬剤により

血圧のコントロールが得られている患者

3. 20歳以上

とした。また、除外基準として、

1. 左右いずれかの頸動脈に動脈硬化病変があり主治医が不適切と判断した患者
2. 重度の臓器障害がある患者
3. 心房細動や頻回の不整脈がある患者
4. 過度の血圧上昇を起こすことがあることが知られている患者
5. 冠攣縮性狭心症の患者

を設定して、総頸動脈へのセンサー装着や寒冷昇圧・計算負荷による影響が考えられる研究協力者は除外した。また不整脈が多い場合は、オシロメトリック法による基準血圧自体の精度が低下するので除外した。

超音波測定による血圧連続測定は、図2のベッドサイド据置型試作機で行った。この機器は未承認機器であるために、電気的安全性、放出する超音波についての安全性、素子の温度上昇についての安全性を確認して行った(別途記載)。

本研究ではオシロメトリック法での測定血圧を基準とし、それからの偏差により測定精度を検討するが、何らかの方法により血圧を変動させて検討する必要がある。今回は薬物を用いない、低侵襲な方法として寒冷昇圧、計算負荷、バルサルバ負荷を採用した。これらによる血圧変化は通常診療で行われる同種の検査による危険性を上回らず、既報(Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. Minami J, Kawano Y, Makino Y, Matsuoka H, Takishita S. Br J Clin Pharmacol. 2000; 50: 615.)より安全性には大きな問題はないと判断した。

なおこれらの血圧変動は介入と考え、指針にしたがって補償保険に加入したのちに研究を開始した。

D. 考察

適切で科学的な考慮のもとで、低侵襲な介入のみによって血圧値を合理的に広い範囲で変動させながら、超音波血管径測定を用いた新しい測定原理に基づくカフなしウェアラブル血圧計の精度検討を安全に行うことが可能となった。研究対象者としては、実際にこの血圧測定が必要となる軽症～中等症の高血圧患者とし、**first in man trial** のプロトコル策定を行った。

オシロメトリック法での測定血圧を基準とした。血圧の絶対的正確な値は動脈内カテーテル等による観血的測定であるが、この方法による多くの患者での精度確認は困難であり、また不合理であると考えた。心房細動患者などでの検討は、別途計画をたてることとした。

E. 結論

超音波による血管径測定をもとにしたカフなしウェアラブル血圧計の開発を加速するため、ベッドサイド据置型の試作機と貼り付け型のセンサー素子を用い、最初の臨床評価に必要な臨床評価のプロトコル作成を行った。「前向き、血圧変動のための介入を伴う、実行可能性および精度確認のための探索的研究」として、実際にこの血圧測定が必要となる軽症～中等症の高血圧患者 20 例を対象として計画した。オシロメトリック法での測定血圧を基準とし、薬物を用いない低侵襲な方法として寒冷昇圧、計算負荷、バルサルバ負荷により血圧を変動させて精度を検討した。適切で科学的な考慮のもとで、低侵襲な介入のみによって血圧値を広い範囲で変動させながら、安全に精度検討が可能となった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu S, Kawada T, Akiyama T,

Turner MJ, Shishido T, Kamiya A, Shirai M, Sugimachi M. Guanfacine enhances cardiac acetylcholine release with little effect on norepinephrine release in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci*. 2015; **187**: 84-87.

2. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Sata Y, Turner MJ, Shirai M, Sugimachi M. Acute effects of arterial baroreflex on sympathetic nerve activity and plasma norepinephrine concentration. *Auton Neurosci*. 2014; **186**: 62-68.

3. Shimizu S, Kawada T, Une D, Shishido T, Kamiya A, Sano S, Sugimachi M. Hybrid stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome has no advantage on ventricular energetics: a theoretical analysis. *Heart Vessels*. 2014 (in press).

4. Sakurai S, Kuroko Y, Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Yamazaki T, Sugimachi M, Sano S. Effects of intravenous cariporide on release of norepinephrine and myoglobin during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits. *Life Sci*. 2014; **114**(2): 102-106.

5. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Adding the acetylcholinesterase inhibitor, donepezil, to losartan treatment markedly improves long-term survival in rats with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014; **16**(10): 1056-1065.

6. Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Fukano H, Sugimachi M, Hisada T, Nishimura S, Sugiura S. Relevance of cardiomyocyte mechano-electric coupling to stretch-induced arrhythmias: Optical voltage/calcium measurement in mechanically stimulated cells, tissues and organs. *Prog Biophys Mol Biol*. 2014; **115**(2-3): 129-139.

7. Turner MJ, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Sustained reduction in blood pressure from electrical

activation of the baroreflex is mediated via the central pathway of unmyelinated baroreceptors. *Life Sci*. 2014; **106(1-2)**: 40-49.

8. Uemura K, Inagaki M, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. A novel technique to predict pulmonary capillary wedge pressure utilizing central venous pressure and tissue Doppler tricuspid/mitral annular velocities. *Heart Vessels*. 2014 (in press).
9. Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Uemura K, Turner MJ, Yamamoto H, Sugimachi M. Chronic vagal nerve stimulation improves baroreflex neural arc function in heart failure rats. *J Appl Physiol*. 2014; **116(10)**: 1308-1314.
10. Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, Arakawa T, Noguchi T, Sugimachi M, Goto Y. Targeting of high peak respiratory exchange ratio is safe and enhances the prognostic power of peak oxygen uptake for heart failure patients. *Circ J*. 2014; **78(9)**: 2268-2275.
11. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Kamiya A, Turner MJ, Yamamoto H, Shishido T, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine suppresses cardiac and gastric sympathetic nerve activities but selectively activates cardiac vagus nerve. *Circ J*. 2014; **78(6)**: 1405-1413.
12. Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. Systems physiology of the baroreflex during orthostatic stress: from animals to humans. *Front Physiol*. 2014; **5**: 256.

2. 学会発表

1. 杉町 勝 How to submit your works - Various precaution you should have in mind before submission - 第53回日本生体医工学会大会
2. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、杉町 勝 迷走神経の電気刺激による急性心筋梗塞ラットの致死

性不整脈死の制御及び心臓リモデリングの予防改善作用 第53回日本生体医工学会大会

3. 川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 ラットにおける動脈圧受容器反射中枢弓の高域遮断特性 第53回日本生体医工学会大会
4. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、上村 和紀、稲垣 正司、杉町 勝 ラットにおける迷走神経慢性電気刺激方法 第53回日本生体医工学会大会
5. 上村 和紀、稲垣 正司、鄭 燦、李 梅花、川田 徹、杉町 勝 肺動脈楔入圧の、画期的な低侵襲推定法の開発 第53回日本生体医工学会大会
6. 川田 徹、清水 秀二、李 梅花、鄭 燦、ターナー マイケルジェームズ、杉町 勝 交感神経活動と血中ノルアドレナリンの関係は直線的か? 第35回日本循環制御医学会総会
7. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝 ドネペジル中枢投与の心保護における末梢性 $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体の影響 第35回日本循環制御医学会総会
8. 鄭 燦、李 梅花、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝 迷走神経刺激による心不全ラットの渴き抑制作用 第35回日本循環制御医学会総会
9. 清水 秀二、川田 徹、杉町 勝 下大静脈からの部分肺循環補助は、Fontan循環の血行動態を改善する 第35回日本循環制御医学会総会
10. Kawada T, Li M, Shimizu S, Sugimachi M. Treatment effects of chronic vagal nerve stimulation on Dynamic and static characteristics of the arterial baroreflex. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
11. Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M. Recent topics of pharmacological vagal activation therapy. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*

12. Moslehpour M, Kawada T, Sugimachi M, Mukkamala R. Nonlinear identification of the total baroreflex arc. *36th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
13. Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M. Novel technique to monitor cardiac output by measuring pulmonary electrical impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization / defibrillation device. *ESC Congress 2014*
14. Nakashima T, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Ogawa H, Yasuda S, Kusano K, Sugimachi M. Homogeneous LV conduction sequence on MCG predicts an excellent long-term prognosis in narrow QRS patients after cardiac resynchronization therapy. *ESC Congress 2014*
15. Shimizu S, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Partial pulmonary circulatory assist from inferior vena cava to pulmonary artery improves haemodynamics in the failed Fontan circulation due to high pulmonary vascular resistance. *ESC Congress 2014*
16. Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M. Heterogeneous repolarization on magnetocardiography predicts adverse outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. *ESC Congress 2014*
17. Moribayashi K, Takaki H, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Kusano K, Sugimachi M. Magnetocardiographic analysis of ventricular repolarization in hypertrophic cardiomyopathy: the role of heterogeneous repolarization on the occurrence of lethal ventricular tachyarrhythmias. *ESC Congress 2014*
18. Turner MJ, Kawada T, Sugimachi M. Static characteristics of the aortic baroreflex following blockade of unmyelinated baroreceptor activity with resiniferatoxin. *ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014*
19. Kawada T, Sugimachi M. Application of acupuncture to circulatory regulation using engineering approach. *ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014*
20. 清水 秀二、川田 徹、ターナー マイケルジェームズ、宍戸 稔聡、杉町 勝左心低形成症候群に対するハイブリッド手術の血行動態シミュレーション 第 107 回近畿生理学談話会
21. Turner MJ, Shimizu S, Kawada T, Sugimachi M. Dynamic carotid baroreflex characteristics are unaffected by the electrical stimulation of aortic baroreceptors. 第 107 回近畿生理学談話会
22. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M. Peripheral α 7-nicotinic acetylcholine receptors contribute to cardio-protective effects of central donepezil infusion in chronic heart failure rats. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*
23. Kawakami S, Takaki H, Hashimoto S, Wada M, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Sugimachi M. Fragmentation assessed by magnetocardiography but not electrocardiogram can predict future cardiac events in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*
24. Oguchi Y, Takaki H, Hashimoto S, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano K, Yasuda S, Kamakura S, Sugimachi M. Fragmented QRS activity representing inhomogeneous left ventricular conduction on magnetocardiography predicts

adverse outcomes in patients with LBBB and left ventricular dysfunction. *American Heart Association Scientific Sessions 2014*

25. 川田 徹、ターナー マイケルジェームズ、杉町 勝 高血圧自然発症ラットにおける動脈圧反射中枢弓の動特性 第50回高血圧関連疾患モデル学会学術総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究実施計画書

カフなし連続測定血圧計による血圧変動測定に関するパイロット研究

1. 研究への協力の任意性および撤回の自由

本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。患者を組み入れる前に、説明文書・同意書を含む研究実施計画書について、倫理委員会から文書による承認を得る。

本研究への参加、不参加は患者個人の自由意思によるものであり、患者の基本的な人権に十分な配慮を行う。本研究は研究参加者の保護を第一の原則とし、研究実施を優先することはない。添付した説明文書を用いて、患者に対して十分に説明を行い、必ずインフォームド・コンセントを得て実施する。

研究に参加しない場合でも診療上の不利益を得ることはない。また、一旦同意した場合でも、患者が診療上の不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。同意を撤回した場合にはすでに得られたデータは破棄する。診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはない。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄できない場合がある。これらについても説明を行う。

2. 研究の意義および目的

高血圧は種々の循環器疾患のリスク因子となり、生活習慣病の一次予防、既往患者の二次予防における血圧是正は重要である。しかしながら高血圧はサイレントキラーとも呼ばれ、無症状で受診・継続治療率が低い。一方で、最新の高血圧学会ガイドラインでは長時間を過ごす家庭血圧を重視しており、健常者でも何時でも何処でも何度でも正確な血圧測定ができる装置が求められている。また血圧変動の大きさや日内変動パターンが臓器障害に密接に関連することも知られ、血圧の連続監視から詳細なリスク分析が可能となる。以上より軽量で装着可能、医学的に必要な精度と頻度で連続して測定ができ、かつカフを何度も締付けるという不利益がなく対象者が快く使用できる装置の開発が必要である。

本研究者らは従来と全く別の測定原理による血圧計を開発した。カフによる締付けがなく、原理的に一拍ごとに血圧を測定でき、医学的に必要な精度と頻度を両立可能である。血圧の増減に伴う血管径のわずかな変化を超音波計測により精密に計測し血圧値を求める。古くから知られる測定方法であるが交感神経による血管収縮が精度を悪化させていたため、本研究者らは交感神経性の収縮がない総

頸動脈を選択することで良好な測定精度が得られることを大動物で実証してきた。またセイコーエプソン社の社員を用いた社内検討により、健康人ボランティアにおいては、寒冷刺激や計算負荷による血圧変化にも血圧が精度よく測定できることを確認した。

本研究は大動物と健康人で得られた本方式による血圧変動の測定原理の高血圧患者での確認（実行可能性）と高血圧患者における精度の見積もりを行うことを目的としたパイロット試験である。すでに開発した体表貼付超音波センサー（薄型超音波素子）とベッドサイド据置型のプロトタイプ装置によりこれを検証する。これらの機器は試作装置であるが、その電気的安全性、発生する超音波の安全性については検証済みである（後述）。

3. 研究デザイン

前向き、血圧変動のための介入を伴う、実行可能性および精度確認のための探索的研究

4. 研究代表者及び研究組織

（研究代表者）

国立循環器病研究センター 生活習慣病部門 部門長 河野 雄平

（共同研究者）

国立循環器病研究センター	高血圧・腎臓科	医長	岩嶋 義雄
国立循環器病研究センター	高血圧・腎臓科	医師	林 真一郎
国立循環器病研究センター	高血圧・腎臓科	専門修練医	楠 博
国立循環器病研究センター	循環動態制御部	部長	杉町 勝
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
セイコーエプソン株式会社	青木		三喜男
セイコーエプソン株式会社	村井		清昭
セイコーエプソン株式会社	日向		崇
セイコーエプソン株式会社	水上		博光
セイコーエプソン株式会社	真野		知典
セイコーエプソン株式会社	関		竜太郎
セイコーエプソン株式会社	丸山		聡
セイコーエプソン株式会社	玉田		奈津美
セイコーエプソン株式会社	宮坂		満
セイコーエプソン株式会社	清瀬		摂内
セイコーエプソン株式会社	吉田		一輝

5. 研究の対象及び方法

1) 対象

組み入れ基準

1. 高血圧・腎臓科に原因精査や生活習慣改善のために入院中の軽症～中等症高血圧患者
2. 入院後血圧が安定し、薬剤により血圧のコントロールが得られている患者
3. 20歳以上

除外基準

1. 左右いずれかの頸動脈に動脈硬化病変があり主治医が不適切と判断した患者
2. 重度の臓器障害がある患者
3. 心房細動や頻回の不整脈がある患者
4. 過度の血圧上昇を起こすことがあることが知られている患者
5. 冠攣縮性狭心症の患者

2) 方法

A. 研究場所

以下の測定はリハビリテーション棟3階の検査室（運動負荷心電図検査および心肺運動負荷検査の実施場所に隣接したエリア）で行う。同検査室には検査時の緊急対応のための機器、薬品が備えられている。

B. 使用機器

①ベッドサイド据置型プロトタイプ装置

下記超音波センサーを駆動する電気信号を発生し、同センサーから得られた超音波信号を受信して電気信号に変換する。この装置にコンピュータをUSB接続して受信したデータをハードディスクに保存する。

プロトタイプ装置の電氣的安全性、発生する超音波に関する安全性は別紙1のようにセイコーエプソン株式会社内検査部門にて確認されている。

②体表貼付超音波センサー（薄型超音波素子）

大きさ $29.1 \times 16.2 \times 6.0\text{mm}$ の素子を固定および角度調整用のプラスチック製ケースに取り付けたものであり、全体の大きさは $45.1 \times 23.2 \times 14.5\text{mm}$ である。皮膚上に音響カップリングを改善するためのジェルを塗布したのちにこのセンサーを絆創膏により固定する。超音波で血管像を超音波で確認しながら角度を調整して固定する。

C. 測定方法

研究協力者は検査用のベッドに仰臥位に寝ていただき正面を見ていただく。左右いずれかの総頸動脈に B.②の体表貼付超音波センサーを固定する。オシロメトリック自動血圧計のカフを同側の上腕に巻き、血管径測定と同時に血圧を測定する。

ベースラインの血圧測定を行ったのち、下記 D.のいずれかの方法で血圧を変動させて、1分毎に血管径と血圧の同時測定を行う。測定時間は最大2時間の予定である。なおベースラインおよび血圧変動中の測定が行われている間（寒冷昇圧：11分、計算負荷：15分）は姿勢を固定するが、その他の時間帯では姿勢は自由に変えてよい（血圧回復が10分以上かかる場合の待ち時間を含む）。

なおベースラインおよび血圧変動中の測定が行われている間（通常＝寒冷昇圧：11分、最長＝計算負荷：15分）以外では貼付した超音波センサーへの通電を中止する。次の測定までに10分以上の待ち時間を取る。

D. 血圧変動方法

①寒冷昇圧試験（文献1）

洗面器等に冷却した水道水を入れ、血圧測定と反対側の手（手関節より先の部分全体）を冷水につけて1分間持続する。その後、手を冷水から出し水滴をタオル等で拭う。寒冷刺激終了時より測定を開始し、血圧が回復するまで1分ごとに最大10分まで測定を行う。10分を経過しても血圧が回復しない場合は10分ごとに血圧のみを測定して回復を待つ。

なお予測できない過度の血圧上昇を防止するために、気温より10℃低い温度の冷水、0℃の氷水で順次測定を行う。

②計算負荷（文献1, 2）

上記の寒冷昇圧を基本とするが、昇圧が20mmHgに達しない場合は、計算負荷による血圧変動を行う。1000から繰り返し17を減算する（難しい場合は100から繰り返し7を減算する）これを5分間継続し、計算負荷終了時より血圧が回復するまで1分ごとに最大10分まで測定を行う。10分を経過しても血圧が回復しない場合は10分ごとに血圧のみを測定して回復を待つ。

③バルサルバ負荷

呼吸を行うように圧を加えながら（40mmHgを目安に）息止めを30秒間持続し、その後、通常の呼吸に復する。負荷開始時より血圧が回復するまで1分ごとに最大10分まで測定を行う。10分を経過しても血圧が回復しない場合は10分ごとに血圧のみを測定して回復を待つ。

E. 解析方法

血管径測定は記録した超音波 RF 信号を後日、セイコーエプソン株式会社にてオフライン解析する。測定した血圧値についてはベースライン値を除き、セイコーエプソン株式会社には提供しない。セイコーエプソン株式会社では提供された超音波 RF 信号と、初期校正のためのベースライン血圧計をもとに、血圧変動を解析する。

後日、その結果を国立循環器病研究センターに報告し、保存されている実際に測定した血圧値と対比させ、測定の精度を検討する（これを評価項目とする）。

Bland-Altman 解析によりバイアスと変動を解析する。

F. 臨床情報

上記の測定結果とともに以下の臨床情報を記録する。

年齢、性別、身長、体重、本測定開始および終了の日時

罹病期間、他の危険因子（高脂血症、糖尿病、高尿酸血症、飲酒、喫煙）

既往歴、投薬内容

G. 試験の中止

下記の基準に該当する出来事が発生した場合、本試験を中止し、理由を記録する。

①②の場合はデータを破棄し、③の場合は中止までのデータを使用する。

① 研究参加者が同意を撤回した場合

② 組み入れ基準を満たしていないこと、または除外基準に抵触していることが判明した場合

③ 症候性の異常な血圧変動を起こした場合:主治医と協力して血圧回復の治療を行い、症状や血圧が回復するまで経過を観察する。

6. 評価項目

1) 体表貼付超音波センサー（薄型超音波素子）とベッドサイド据置型のプロトタイプ装置により2時間にわたり、安定して血圧測定が可能であることを検証する。

2) 寒冷刺激、精神負荷やバルサルバ負荷に伴う血圧変化について、体表貼付超音波センサーとベッドサイド据置型のプロトタイプ装置による血圧測定値をオシロメトリック自動血圧計での同時測定した血圧測定値と比較する（**Bland-Altman** 解析および相関解析を行う）。

3) 頸動脈による測定によって、寒冷刺激や精神負荷時（交感神経活動上昇時）にも血圧-血管径関係が変化しないことを示す。