

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：23302

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00560

研究課題名(和文) スマートホームケア構想実現のための非侵襲的リキッドアセスメント技術の開発

研究課題名(英文) Development of an noninvasive liquid assessment technologies for smart home-care

研究代表者

真田 弘美 (Sanada, Hiromi)

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：50143920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)： 高度な医療ニーズを有する高齢者が自宅で安心して療養するためには、継続的かつ適時的な病態アセスメントが必要である。本研究では「非侵襲・無拘束」「継続性」「リアルタイム」をコンセプトとしたスマートホームケア構想の実現を目指し、病態の変化や異常の予兆を捉えるバイオセンサを用いたリキッドアセスメント技術の確立を目的とした。

高齢者の療養生活に起因し、高齢者の療養生活を脅かす慢性脱水、誤嚥性肺炎、褥瘡感染、尿路感染を対象として、それぞれ バイオマーカー探索、 バイオマーカーと症状の因果関係の証明、 バイオマーカーの非侵襲的測定法確立、 バイオマーカー測定法の信頼性・妥当性の検証を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

地域包括ケアシステムの時代に、高齢者は複数の疾患を有し複雑な病態を呈するため、高度な医療ニーズを抱えながら在宅で療養している。本研究で実現を目指すスマートホームケアは、ベッドセンサ、環境センサ、およびバイオセンサを用いた継続的かつ適時的な病態アセスメントによる病態の変化や異常の予兆を捉え、適切な医療ケアに繋げる者であり、在宅療養高齢者が安心して日常生活を送ることに繋がり、ひいては地域包括ケアシステムの確立に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)： Continuous and timely assessment of pathological conditions is necessary for elderly people with advanced medical needs to be able to care for themselves safely at home. In order to realize the smart home care based on the concepts of "non-invasive", "non-restrictive," "continuous" and "real-time", this study aimed to establish liquid assessment technologies using biosensors to capture pathological changes and to predict abnormalities.

This project targeted chronic dehydration, aspiration pneumonia, infection of pressure injury, and urinary tract infection, which are caused by and threaten the daily life of the elderly. The studies were conducted according to the following steps: (1) search for biomarkers, (2) proof of the causal relationship between biomarkers and symptoms, (3) establishment of non-invasive measurement methods for biomarkers, and (4) verification the reliability and validity of the biomarker measurement methods.

研究分野：看護理工学

キーワード：リキッドアセスメント スマートホームケア バイオセンサ

## 1. 研究開始当初の背景

地域包括ケアシステムの時代に、高齢者は複数の疾患を有し複雑な病態を呈するため、高度な医療ニーズを抱えながら在宅で療養している。しかし、病院とは異なり 24 時間継続的かつ適時的な病態アセスメントに基づいた、医療ニーズへの対応及び療養生活の支援は非常に難しい。特に高齢者は、脱水や感染症など、定型的な症状が出ないために療養者本人が気づかないままに慢性に進行し、入院の原因となってしまうケースが多く、地域包括ケアシステムの実現を困難にしている。そこで、自宅で 24 時間継続的かつ適時的な病態アセスメントに基づいた看護ケアを受けることで、症状をコントロールしながら安心して療養生活を継続できることを目的とするシステムとしてスマートホームケア構想を着想した。これにより、高齢者の健やかで、自分らしく生きられる療養生活の実現を目指し、地域包括ケアの目的を、健康寿命の延伸から、療養者個人の満足感を重視する幸福寿命の延伸へと発展させることが期待される。

スマートホームケアでいう 24 時間継続的かつ適時的な病態アセスメントとは、自宅にいる療養者に対して、起こった症状を検知するのではなく、それが起こる前に予兆を捉えることを指す。これを可能とするのが、「非侵襲・無拘束」「継続性」「リアルタイム」をコンセプトとした看護理工学に基づくセンシング技術である。「ベッド型センサ」「環境センサ」「バイオセンサ」からなるセンサ群をネットワークでつなぎ、データを常時取りためて構築するパーソナルヘルスレコードと、電子カルテや看護ケアおよびそのケアがもたらした療養者個人の主観的評価を統合することで、最終的に、個々に最適化されたケアが人工知能によって自動的に提案されるシステム、すなわち看護ケアに関する個人適人工知能が構築されることを将来像として描いている。申請者らは、ベッド型センサや環境センサをすでに実用化し、医療情報学会と看護理工学会が連携して、様々なセンシングデータを統合するミドルウェアの開発およびデータベース化に関する研究を推進している。しかし、工学的には取得できない詳細な病態の変化を把握し、脱水や感染症などの異変の予兆を捉えるためには、バイオロジーの力を用いたセンシングシステム、すなわちバイオセンサが必要となるが、この実用化には至っていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、高度な医療ニーズを有する在宅療養者が症状をコントロールしながら安心して生活できる環境を提供するスマートホームケア構想を実現するために、身体の異変の予兆を捉える病態アセスメントとして「リキッドアセスメント技術」の確立を目指す。リキッドアセスメントとは、非侵襲的かつ日常的に採取できる体液試料(皮膚間質液、唾液、創傷滲出液、尿など)に含まれるバイオマーカーの測定により、看護ケアの選択に必要な情報を迅速に取得する技術である。

本研究では、高齢者の療養生活に起因し、高齢者の療養生活を脅かす(a)慢性脱水、(b)誤嚥性肺炎、(c)褥瘡感染、(d)尿路感染を対象として、バイオマーカー探索、バイオマーカーと症状の因果関係の証明、バイオマーカーの非侵襲的測定法確立、バイオマーカー測定法の信頼性・妥当性の検証を実施し、リキッドアセスメント技術を確立する。

## 3. 研究の方法

### バイオマーカー探索・同定：臨床研究

文献や申請者の有する基礎的知見に基づいて、バイオマーカー候補を探索・同定する。

### バイオマーカーと症状の因果関係の証明：動物実験

それぞれの病因・病態を模したモデル動物を確立し、バイオマーカーの継時的動態、病態の責任分子を阻害した場合のバイオマーカーの挙動を明らかにすることで、バイオマーカーと症状の因果関係を証明する。

### バイオマーカーの非侵襲的測定法確立：開発研究

このステップでは、各マーカー候補を非侵襲的に測定できる生化学的技術の開発を行う。

### バイオマーカー測定法の信頼性および妥当性の検証：臨床研究

各検出法の臨床的有用性を検証するために、評定者内および評定者間信頼性を検証する。その上で、臨床研究にて、新規アセスメント手法の予測妥当性を前向き観察研究により検証する。バイオセンサによるバイオマーカー検出を非侵襲的に行い、一定期間後の症状・徴候の発生をアウトカムとし、バイオマーカーレベルの閾値を設定する。感度、特異度を算出し、バイオセンサの予測妥当性を検証する。

## 4. 研究成果

### (a) 慢性脱水

慢性脱水は学術的に統一された定義や診断基準は定まっていないが、体水分が不足した状態が長期にわたって持続した状態である。秋季や冬季にも高齢者に蔓延しており、下記の熱中症のリスクとなるばかりでなく、認知症やフレイルのにも関与しているため、高齢者の QOL や ADL の低下に繋がる重要な課題である。

本研究では、バイオマーカー候補として皮膚組織間液中の有機浸透圧物質タウリンを選択した。高浸透圧環境下でタウリンは萎縮する細胞に能動的に取り込まれ、その皮膚濃度が脱水を反映すると考えられたためである。

まず、マイトマイシン C 処理マウス胚性線維芽細胞 (MEF) を材料として、タウリンを添加した高張性培養液あるいは等張性培養液中で 4 週間培養し、培養液中タウリン濃度を経時的に測定した。その結果、高張性培養液中タウリン濃度は、等張性培養液に比べて、培養 2 週目まで有意に減少したが、3 および 4 週目で逆転し、有意に高い結果となった。この結果は、高浸透圧環境下においてタウリンは細胞に能動的に取り込まれるものの、暴露が長期にわたった場合、逆にタウリンが細胞から放出されることを示唆している。このメカニズムとしてタウリントランスポーターおよび合成酵素の発現解析を行ったところ、タウリントランスポーターである *Slc6a6* の発現亢進が認められ、タウリンの出納が慢性脱水を示唆する可能性が示された。

次に慢性脱水の影響を明らかにするために、独自の慢性脱水モデルラットを確立した。6 ヶ月齢 SD ラット (オス) を供試動物とし、1 日の飲水量を調べたところ 40~50 mL であったが、1 日の給水量を 15 mL に制限して飼育を継続したところ、体重や尿量、尿比重は即座に変化を示したが、血清浸透圧は 3 週目以降に上昇することが明らかとなった。また、さらに 4 週間制限給水を継続して病理学的検査を行ったところ、右心房の軽微な線維化や腎臓の微細な石灰化が認められた。

また、皮膚タウリンの検査法としてすでにスキンプロット法を報告しているが、その信頼性評価として健常人を対象に日内・日間変動を検討したところ変動係数がそれぞれ 0.053 および 0.062 であり、本検査は安定した信頼性を有する検査法であることが確認された。

最後に、スキンプロットサンプルの検査法の改良に取り組んだ。従来はサンプルを染色液に浸漬して 1 時間以上かかる染色工程の後、吸光プレートリーダーを用いて測定を行っていたが、簡便性および迅速性に課題が残されている。そこで、染色法として噴霧法を開発し、また小型噴霧器を開発した。これにより、ベッドサイドで約 5 分で染色を完了することができるようになった。さらに小型分光光度計を用い、また測定用のセルをスキンプロット用に改良した測定装置も開発した。既知濃度のタウリンを吸着させたスキンプロットを試料として測定値と濃度の相関を解析したところ、相関係数 0.978 と高い妥当性が示された。

今後は、高齢者を対象とした調査を行い、開発した慢性脱水同定法としての妥当性を検証する必要がある。

## (b) 誤嚥性肺炎

誤嚥性肺炎は高齢者の死因の上位を占める疾患であり、発症すると急激な発熱や呼吸器症状により緊急入院を余儀なくされる。病因は誤嚥であることは明らかであるが、症状が表出しない不顕性誤嚥が予防を難しくしている。誤嚥性肺炎の発症に口腔内環境や細菌叢が関与していることは多くの先行研究が示しているため、本研究では唾液中の細菌およびその代謝物の網羅的解析によりマーカー探索を試みた。

検体として、唾液の 60% を占め、粘性が低いいため気管へ流入しやすいと考えられる耳下腺由来の唾液を頬粘膜から採取することとし、採取方法の検討を行った。続いて、唾液を遠心分離した上清をサンプルとして LC-MS 解析に供したところ、免疫応答に関連するマーカー候補として 19 タンパク質が抽出され、特に可能性の高いタンパク質として C-reactive protein (CRP)、C-X-C motif chemokine 5 (CXCL5)、Interleukin-36 gamma (IL-36)、Interferon-induced GTP-binding protein Mx1 (Mx1)、Beta-defensin 4A (hBD-4A)、Protein S100-A7A、Eosinophil cationic protein (ECP)、Ribonuclease pancreatic (RNase1)、Mucin-7 (MUC-7) の 9 つをマーカー候補とした。

今後は、それぞれのマーカー候補の測定値と誤嚥性肺炎発症との関連を調査することでさらに候補を絞り込み、簡便かつ非侵襲的な測定法の開発が求められる。

## (c) 褥瘡感染

近年、感染症に至る前段階であるクリティカルコロナイゼーションが問題視されている。クリティカルコロナイゼーションとは、明確な兆候を示さずに創傷治癒の進行を停滞させるものであり、増殖した細菌の病原性と宿主の免疫能が拮抗した状態と考えられている。臨床では、2 週間以上治癒が進行しない場合にクリティカルコロナイゼーションを疑い、抗菌薬を使用して治癒が進行した場合に、後ろ向きにクリティカルコロナイゼーションであったと判断される。クリティカルコロナイゼーションは治癒期間を延長させるのみならず、体調の変化等に伴い感染症に悪化するリスクもはらんでいるため、早期に同定し、ケアすることが求められる。

本研究では、すでに確立しているクリティカルコロナイゼーションモデルラットを用い、滲出液をリキッドアセスメントの試料としてバイオマーカーの探索を行った。その結果、新鮮滲出液におけるタンパク質発現と mRNA 発現は一致せず、*ltgb6* の mRNA がクリティカルコロナイゼーションを同定するマーカーとなる可能性が示唆された。

最後に、*Itgb6* mRNA を簡便かつ非侵襲的に測定する方法として、*Itgb6* mRNA の検出能を備えたドレッシング材を開発することとした。褥瘡の浸出液管理を目的に貼付するドレッシング材が、*Itgb6* mRNA を含む滲出液を吸収した際に色が変化し、クリティカルコロナイゼーションであることを示すというコンセプトである。このドレッシング材を開発するためには、創部の表面温度をエネルギーとして反応する核酸検出技術が必要である。そこで、本研究では低温 LAMP 法を応用することとした。すでに 60 °C におけるターゲット遺伝子の特異的増幅が報告されているが、本目的のためにはさらに反応温度を下げる必要がある。増幅酵素の種類および反応液の電解質組成などを検討し、40 °C で特異的な増幅が得られることが明らかとなった。

今後はさらなるバイオマーカーの探索と、LAMP 反応温度の改善に取り組み、ドレッシング材への搭載方法を検討する必要がある。

#### (d) 尿路感染

尿路感染は高齢者に多く、特に寝たきりおよびおむつ着用者で感染リスクが増加することが知られている。しかし、認知機能の低下などにより自身で症状を訴えることが難しい場合、気づかないうちに感染が進行する危険性があるため、初期の下部尿路感染を早期に同定することが望まれる。また、スマートホームケアで用いられる非侵襲かつ迅速な同定法として、おむつ内に搭載したバイオセンサによるバイオマーカーの検出に着想した。この場合、一般的に用いられるクリーンキャッチした中間尿ではなく、初尿の測定が必須となる。

そこで、バイオマーカー候補として Interleukin-6 (IL-6)、Heparin binding protein (HBP)、Putrescine を文献から選択し、初尿における測定値の妥当性を検討した。中間尿と初尿の測定値の相関を分析したところ、いずれのマーカー候補も相関係数が 0.8 以上であり、初尿を用いた検査の妥当性が示された。

つづいて、既知集団妥当性を検討するために、健常高齢者と尿路感染を有する高齢者の初尿におけるバイオマーカー値を比較した。3 つのマーカー全てにおいて有意な群間差が示されたが、ROC 解析により特に HBP の AUC が 0.81 と高く、カットオフポイントにおける感度および特異度はそれぞれ 87% および 70% と良好な精度を有することが示された。

今後は、おむつに搭載できる HBP の測定法の開発と、尿路感染の予測妥当性の検証が必要である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takizawa C, Minematsu T, Nakagami G, Kitamura A, Koudounas S, Kunimitsu M, Sanada H.	4. 巻 20
2. 論文標題 Expression levels of NPPB, ITGB6, CPNE4, EML5, and ITS1 in fresh exudates swabbed from critically colonised and infected full-thickness wounds in rats.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Wound Journal	6. 最初と最後の頁 1088-1097
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iwj.13965.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiho Higashimura, Nao Tamai, Gojiro Nakagami, Hiromi Tobe, Hiromi Sanada	4. 巻 9
2. 論文標題 A pilot epidemiological study on chronic dehydration of older adults in home care setting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nursing Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 123-135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24462/jnse.9.0_123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiho Higashimura, Nao Tamai, Gojiro Nakagami, Hiromi Tobe, Hiromi Sanada	4. 巻 9
2. 論文標題 A pilot epidemiological study on chronic dehydration of older adults in home care setting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nursing Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 123-135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24462/jnse.9.0_123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sofoklis Koudounas, Takeo Minematsu, Yuko Mugita, Sanai Tomida, Ayano Nakai, Gojiro Nakagami, Hiromi Sanada	4. 巻 8
2. 論文標題 Inhibiting effect of synthetic urine on the growth and mobility of Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus mirabilis and Klebsiella pneumoniae shifts to a promoting effect during culture.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nursing Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 220-229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24462/jnse.8.0_220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 板橋みずほ, 玉井奈緒, 三浦由佳, 峰松健夫, 仲上豪二朗, 下澤達雄, 角田誠, 鈴木基文, 井口靖浩, 真田弘美.
2. 発表標題 おむつ内センサーを用いた尿路感染症アセスメントを目的とした初尿中バイオマーカーの治療反応性検討.
3. 学会等名 第10回看護理工学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 滝沢知大, 峰松健夫, 仲上豪二朗, 北村言, 國光真生, 真田弘美.
2. 発表標題 高齢者の褥瘡管理におけるドレッシング交換及び創部洗浄の頻度の治癒遅延への影響 ラットクリティカルコロナイゼーション創モデルの作成.
3. 学会等名 日本老年看護学会第27回学術集会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 板橋みずほ, 玉井奈緒, 三浦由佳, 峰松健夫, 仲上豪二朗, 下澤達雄, 角田誠, 鈴木基文, 井口靖浩, 真田弘美.
2. 発表標題 オムツ内における尿路感染症同定を目的とした初尿中バイオマーカーの妥当性検証.
3. 学会等名 第31回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takizawa C, Minematsu T, Nakagami G, Kitamura A, Koudounas S, Kunimitsu M, Sanada H.
2. 発表標題 Development of mRNA markers of wound infection in fresh exudate of rat full-thickness wounds.
3. 学会等名 第31回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Tsuchiya H, Tomida S, Abe M, Higashimura S, Minematsu T, Sanada H. Nakagami G.
2 . 発表標題 Development and evaluation of a rapid taurine concentration measurement method for skin blot examination for early detection of dehydration.
3 . 学会等名 26th East Asian Forum of Nursing Scholars ( 国際学会 )
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Mizuho Itabashi, Daijiro Haba, Nao Tamai, Yuka Miura, Shiori Nitta, Takeo Minematsu, Masaru Matsumoto, Gojiro Nakagami, Carolina Weller, Hiromi Sanada
2 . 発表標題 Urine biomarkers for lower urinary tract infections among diaper-wearing community-dwelling elderly individuals with cognitive impairments: A scoping review.
3 . 学会等名 9th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Sofoklis Koudounas, Yuko Mugita, Takeo Minematsu, Gojiro Nakagami, Carolina Weller, Hiromi Sanada
2 . 発表標題 Does the presence of bacterial urinary infection contribute to the development of incontinence-associated dermatitis? A scoping review.
3 . 学会等名 9th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Shiho Higashimura, Takeo Minematsu, Mitsuo Neya, Nao Tamai, Mari Abe, Sofoklis Koudounas, Gojiro Nakagami, Hiromi Sanada
2 . 発表標題 Measurement of taurine concentration by skin blotting before and after cycling exercise: Investigation of correlation with dehydration.
3 . 学会等名 9th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 Chihiro Takizawa, Takeo Minematsu, Gojiro Nakagami, Aya Kitamura, Sofoklis Koudounas, Mao Kunimitsu, Hiromi Sanada
2. 発表標題 Expression of NPPB, ITGB6, CPNE4, EML5, and ITSN1 in the infected wound tissue of rats.
3. 学会等名 9th Asia Pacific Enterostomal Therapy Nurse Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Chihiro Takizawa, Takeo Minematsu, Gojiro Nakagami, Aya Kitamura, Sofoklis Koudounas, Mao Kunimitsu, Hiromi Sanada
2. 発表標題 Development of mRNA markers of wound infection in fresh exudate of rat full-thickness wounds.
3. 学会等名 第31回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

石川県立看護大学 <a href="https://www.ishikawa-nu.ac.jp/">https://www.ishikawa-nu.ac.jp/</a> 石川県立看護大学成人看護学領域 <a href="https://www.ishikawa-nu.ac.jp/lab/seijin/">https://www.ishikawa-nu.ac.jp/lab/seijin/</a>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	須釜 淳子  (Sugama Junko)  (00203307)	藤田医科大学・社会実装看護創成研究センター・教授   (33916)	



## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	峰松 健夫 (Minematsu Takeo) (00398752)	石川県立看護大学・看護学部・教授 (23302)	
研究分担者	大貝 和裕 (Ogai Kazuhiro) (40706983)	石川県立看護大学・看護学部・特任教授 (23302)	
研究分担者	岡本 成史 (Okamoto Shigefumi) (50311759)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	仲上 豪二郎 (Nakagami Gojiro) (70547827)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授 (12601)	
研究分担者	玉井 奈緒 (Tamai Nao) (80636788)	横浜市立大学・医学部・教授 (22701)	
研究分担者	下澤 達雄 (Shimosawa Tatsuo) (90231365)	国際医療福祉大学・医学部・主任教授 (32206)	
研究分担者	大江 真琴 (Oe Makoto) (60389939)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------