

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16516

研究課題名（和文）マイクロ流路回路搭載ウェアラブルデバイスによる血中乳酸モニタリング法の新規開発

研究課題名（英文）Development of a new method for monitoring blood lactate using a wearable device equipped with a microfluidic circuit

研究代表者

渡邊 崇量（Watanabe, Takatomo）

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30509435

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：汗中の乳酸と血中乳酸に相関があることは既に報告した。しかし微量汗での測定が困難であることが問題であった。そこで当初はマイクロ流路回路を応用した微量汗回収パッチの応用を試みたが、結果、微量汗の測定は困難であったため、吸水性の高いセルロース多孔体であるスポンジを用いた。結果、微量な発汗でもより鋭敏に汗中乳酸がモニタリングできる可能性が示唆された。本研究の結果、心肺運動負荷試験が施行できない場合など、微量汗中乳酸モニタリングを行うことで、嫌気性代謝閾値が推測できる可能性が示唆された。今後、心臓リハビリ領域での応用に向け前向き臨床研究を予定し、臨床におけるエビデンスを構築する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、微量汗中乳酸モニタリングにより血中乳酸濃度の上昇タイミングを予測することが可能となったことは学術的意義が高い。心臓リハビリテーションにおける運動処方、嫌気性代謝閾値(AT)以下の強度で処方することが推奨されているが、現状はATを推定するためには心肺運動負荷試験(CPX)を行うしかない。しかし、CPXは高額な機器を要し結果の判読にも熟練を要することから、十分に普及しておらず、これが心リハの普及が遅れている原因である。本研究の結果により、簡便にATが推定でき、日常の運動療法中にもモニタリングが可能となるため、心リハの普及の一助となる可能性があり、社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We have already reported that there is a correlation between lactate in sweat and blood lactate. However, the problem was that it was difficult to measure lactate in trace amounts of sweat. Therefore, we initially attempted to apply a micro sweat collection patch using a micro flow circuit, but as a result, it was difficult to measure trace amounts of sweat. We proposed a solution using a sponge, which is a porous cellulose material with high water absorbency, and suggested the possibility of monitoring lactic acid in sweat more sensitively even in trace amounts of perspiration. The results of this study suggest that anaerobic metabolic threshold may be estimated by monitoring trace amounts of sweat lactate when cardiopulmonary exercise test cannot be performed. We plan to conduct a prospective clinical study for application in the field of cardiac rehabilitation, and to establish clinical evidence.

研究分野：心臓リハビリテーション

キーワード：汗中乳酸 ウェアラブルデバイス 心臓リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

心臓リハビリテーション(心リハ)は、運動耐容能を増加させ QOL を改善し、冠動脈事故発生率や心不全入院を減少させる効果があり、冠動脈疾患および虚血性心不全における生命予後改善にも効果がある。

心リハの運動療法における運動強度の設定方法として、多くの報告により嫌気性代謝閾値 (Anaerobic threshold : AT) レベル以下の強度での運動療法は運動中の心事故や他の有害事象の発生を増やさないとされ安全性が確立されているため日本循環器学会のガイドラインでも AT レベル以下での有酸素運動が推奨されている。

AT とはエネルギー代謝が好気性代謝から嫌気性代謝に切り替わるタイミングのことであり、血中乳酸濃度が AT のタイミングで上昇することが知られている。しかし医療者や患者自身が運動強度を日常的に客観的に把握することは現状では不可能であるため、医療者が日常生活での適切な運動強度を指導しても、実際の日常生活の中で適切な運動強度が守られている例は希で、過剰な負荷となり心血管イベントを誘発する危険が常にある。

また集中治療領域において敗血症性や心原性などによるショック状態で組織の酸素利用障害が生じ高乳酸血症となるため、以前より血中乳酸濃度は微小循環障害のマーカーとして認識されショック治療において重要なバイオマーカーとなりうることはよく知られているが、これまで乳酸値は血液サンプルを用いた測定が唯一の測定方法であり持続的なモニタリングは困難である。

これまで我々はウェアラブルデバイスを皮膚に貼付するだけで汗中乳酸濃度をリアルタイムに可視化する技術を用いて健常者を被験者とした先行研究を開始している。これまでの研究結果から、本デバイスを用いた汗中乳酸は、血中乳酸とよく一致することが明らかになっている。(図 1)。また、健常者を対象にした検討で、現在 AT を評価するために広く用いられている心肺運動負荷試験(CPX)によって測定した AT 到達時間と、本デバイスで認識できる乳酸上昇タイミング(LT 到達時間)が良い相関を認めることを明らかにし、報告している(第 25 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会)。(図 2)

しかし、十分な発汗を認める強度の運動負荷が可能である健常者においては本ウェアラブルデバイスの有効性が示されたが、心不全患者・ショック状態の患者など、いわゆる「汗をかきにくい」対象者の場合には測定が困難であることが課題である。共同研究者の原子力開発機構の関根らが開発したマイクロ流路回路を応用した汗パッチを応用した。このパッチは 2 μ L 程度の微量の汗をも回収することが可能である。このパッチを用いることにより、これまで測定が困難であった汗をかきにくい心疾患患者やショック患者においても簡便・非侵襲的かつ持続的に血中乳酸濃度が測定できる可能性が高い。

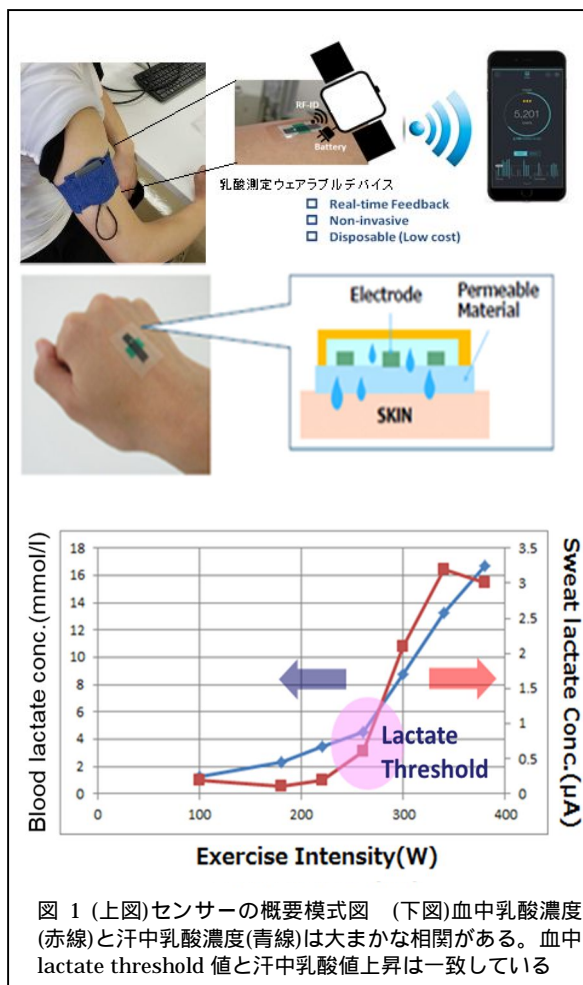


図 1 (上図)センサーの概要模式図 (下図)血中乳酸濃度(赤線)と汗中乳酸濃度(青線)は大きな相関がある。血中 lactate threshold 値と汗中乳酸値上昇は一致している

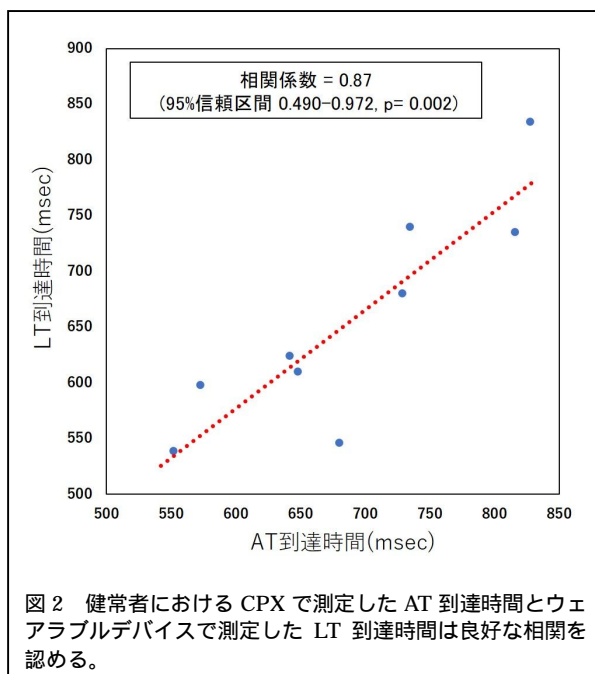


図 2 健常者における CPX で測定した AT 到達時間とウェアラブルデバイスで測定した LT 到達時間は良好な相関を認める。

2. 研究の目的

本研究の目的はマイクロ流路回路を応用した微量汗回収パッチを用いて改良した新規乳酸測定ウェアラブルデバイスを用いることにより、非侵襲的かつ持続的な血中乳酸濃度モニタリングを行うことである。

3. 研究の方法

(1) 乳酸測定ウェアラブルデバイスの改良および臨床研究の準備及び実施

マイクロ流路回路を応用した微量汗回収パッチを用いて現在の乳酸測定ウェアラブルデバイスを改良する。新たなデバイスが運動中に適切な有酸素運動の運動強度を提供できるシステムか否かを検証するために、心肺運動負荷検査による呼気ガス分析、運動中の乳酸値の測定などを用いて、乳酸測定ウェアラブルデバイスによる有酸素運動限界の通知の妥当性を評価する。被験者に本デバイスを装着したうえで、心肺運動負荷検査及び2分間隔での血中乳酸値測定を行う。本デバイスによる乳酸値の精度を確認するとともに、運動中の呼気ガス分析及び血中乳酸値から算出される嫌気性代謝閾値での酸素摂取量と乳酸測定ウェアラブルデバイスによる嫌気性代謝閾値の通知タイミングでの酸素摂取量の関係を検証する。

(2) 乳酸測定ウェアラブルデバイスによる心臓リハビリテーション患者における嫌気性代謝閾値タイミング評価の妥当性の検討

心不全などで心臓リハビリテーションを行っている患者に乳酸測定ウェアラブルデバイスを装着したうえで、心肺運動負荷検査を行う。乳酸測定ウェアラブルデバイスによる乳酸値の精度を確認するとともに、運動中の呼気ガス分析及び血中乳酸値から算出される嫌気性代謝閾値での酸素摂取量と乳酸測定ウェアラブルデバイスによる嫌気性代謝閾値の通知タイミングでの酸素摂取量の関係を検証する。

4. 研究成果

COVID-19 パンデミックの影響を受け、運動を伴う本研究は大きく制限を受けたため、全体的に進捗は遅延した。

CPX 中の汗中乳酸測定と血中乳酸の間には良好な相関があることを報告した (Sci Rep. 2021, 2;11:4929)。また、国際学会で発表した (ESC preventive cardiology 2020)。

微量の発汗では測定が困難である点の改良のため当初はマイクロ流路回路を応用した微量汗回収パッチを用いる予定としたが、マイクロ流路回路ではやはりある程度の発汗量が必要であり、微量汗の測定は困難であった。

そこで、研究協力者の関根らが特許を取得している、吸水性の高いセルロース多孔体であるスポンジを用いて実験を行った。

結果、図3のように、微量な発汗でもより鋭敏に汗中乳酸がモニタリングできる可能性が示唆された。

これらの知見をもとに、心臓リハビリテーション患者においてAT タイミング評価を行い、検討を行った。その結果、CPX 中のみでなく、CPX が施行できない患者において汗中乳酸のモニタリングを行うことで、適切な運動療法が提供できる可能性が示唆され、このことを、第29回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 (2023.7.15 横浜市)、第70回日本臨床検査医学会学術集会 (2023.11.16 長崎市)、第88回日本循環器学会学術集会 (2024.3.10 神戸市) にて報告した。今後、前向きな臨床研究として継続予定し、臨床におけるエビデンスを構築する予定である。

さらに、乳酸以外の微量汗中の他のバイオマーカーについても検討を行った。その結果、汗において亜鉛など7種類以上の重金属の検出に成功した。今後、これらの臨床的意義などを検討していく予定である。

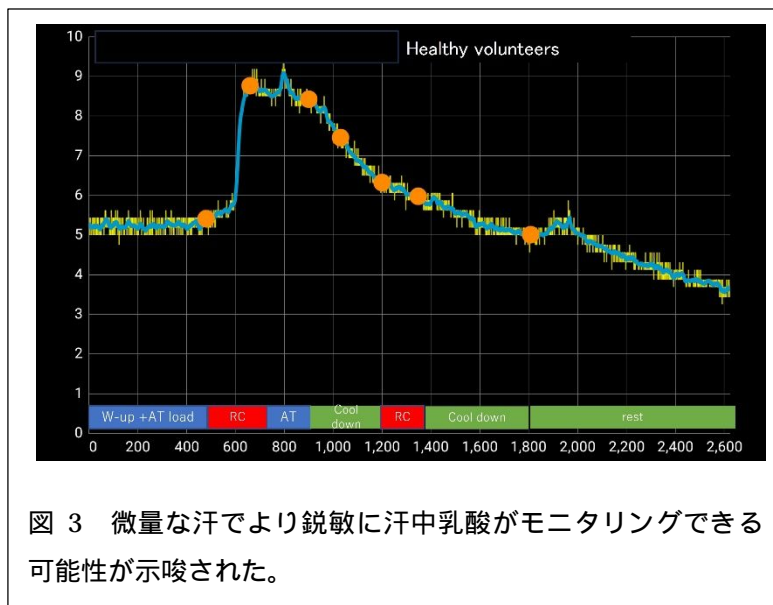


図3 微量な汗でもより鋭敏に汗中乳酸がモニタリングできる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Seki Yuta, Nakashima Daisuke, Shiraishi Yasuyuki, Ryuzaki Toshinobu, Ikura Hidehiko, Miura Kotaro, Suzuki Masato, Watanabe Takatomo, Nagura Takeo, Matsumoto Morio, Nakamura Masaya, Sato Kazuki, Fukuda Keiichi, Katsumata Yoshinori	4. 巻 11
2. 論文標題 A novel device for detecting anaerobic threshold using sweat lactate during exercise	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84381-9	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Junya Yamagishi
2. 発表標題 Validation of percutaneous lactate measurement in sweat using novel wearable device in assessment of anaerobic threshold in cardiopulmonary exercise test
3. 学会等名 ESC Preventive Cardiology 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takatomo Watanabe
2. 発表標題 Using Wearable Sweat Lactate Sensor to Set Exercise Loads in 2 Patients without Anaerobic Threshold Information
3. 学会等名 第88回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 渡邊崇量
2. 発表標題 汗中乳酸センサの心リハへの応用と期待
3. 学会等名 第29回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊 崇量
2. 発表標題 ウェアラブル汗中乳酸測定が 心臓リハビリテーションの運動強度設定に有用であった 閉塞性肥大型心筋症の一例
3. 学会等名 第70回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸 純也
2. 発表標題 ウェアラブル汗中乳酸測定が心臓リハビリテーションの運動強度設定に有用であった急性心筋梗塞の一例
3. 学会等名 日本循環器学会第162回東海・第147回北陸合同地方会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	関根 由莉奈 (Sekine Yurina) (00636912)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 原子力科学研究所 物質科学研究 センター・研究副主幹 (82110)	
研究協力者	南川 卓也 (Nankawa Takuya) (30370448)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 企画調整室・研究職 (82110)	

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
---------	---------