

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12844

研究課題名(和文) 透析低血圧を防ぐ非侵襲的血圧制御装置の開発

研究課題名(英文) Development of non-invasive arterial pressure control device for treatment of hypotension in hemodialysis

研究代表者

山崎 文靖 (Yamasaki, Fumiyasu)

高知大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：10243841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：透析中の血圧低下による透析困難症は透析患者の約10-30%に合併し、透析の大きな阻害要因となっている。これまでわれわれは、重度起立性低血圧治療のため空圧パンツを用いた下半身圧迫法による人工圧反射装置を考案しプロトタイプを開発した。今回、この方法を用いて低血圧を防ぐことにより透析徐水量低下を抑制することに成功した。また、空圧制御機は1分以内に設定圧までパンツ圧を上昇させることが可能で、パンツ圧は30mmHgまでの加圧で血圧上昇が可能であった。制御開始後に血圧が上昇すれば血圧測定間隔は最短5分で十分であり、不規則な血圧測定でも自動制御システムで十分対応できると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在32万人が透析を受けており、その中の3-6万人が透析低血圧のため不十分な透析を余儀なくされている。透析低血圧により目標徐水量が達成できなければ、透析患者における死亡原因の1位である心不全を増悪させる大きな要因となる。当研究により、空圧パンツ装置での下半身圧迫による血圧制御が、透析除水量低下に有効であることが確認でき、低血圧のための透析困難症患者に新しい治療を提供する道が開けた。また、非侵襲的自動制御システムを開発するための基礎データを収集することができた。さらに、本装置は非侵襲的で使用にランニングコストがかからないため医療費の軽減も期待される。

研究成果の概要(英文)： Difficulty in hemodialysis due to a decrease in blood pressure is associated with about 10-30% of dialysis patients and is a major inhibitor of dialysis. We have developed a prototype of an artificial pressure reflex device by the lower body compression method using air pants for the treatment of severe orthostatic hypotension. In the present study, we succeeded in suppressing the decrease in the amount of dialysis water by preventing hypotension using this method. In addition, the air controller was able to raise the pant pressure to the set pressure within 1 minute, and the pants pressure was able to raise the blood pressure by pressurizing up to 30 mmHg. If the blood pressure rises after the start of control, a minimum blood pressure measurement interval of 5 minutes is sufficient, and it is considered that the automatic control system can sufficiently handle irregular blood pressure measurements.

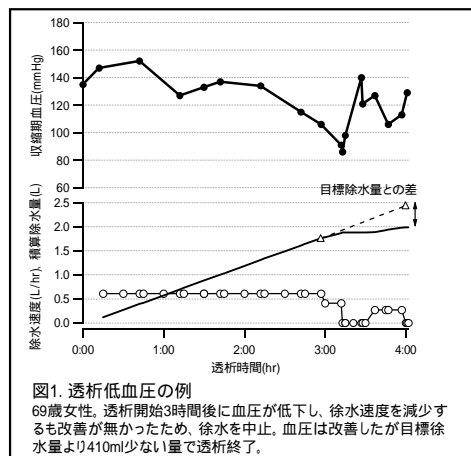
研究分野：ライフサイエンス / 循環器内科学 / 生体医工学

キーワード：低侵襲治療システム 血液透析 低血圧 空圧パンツ 血圧制御

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

透析中の血圧低下(透析低血圧)による透析困難症は透析患者の約 10-30%に合併し、透析の大きな阻害要因となっている。透析中の血圧低下に対する現行の治療は、下肢の挙上、徐水速度の減速、透析血流量の抑制、あるいは輸液を行うが、重症例ではカテコラミンの投与が必要になる。下肢挙上以外の治療を行えば目標徐水量が達成できず不十分な透析となる(図 1)。低血圧による吐き気、嘔吐、頭痛、動機、冷や汗などの症状は透析中の苦痛を増悪し、また除水不十分な状態で透析を終了すれば、次の透析で残した水分量を合わせた除水を計画するため体重コントロールが困難となり、透析の中断・中止になることがある。さらに体液量増加による心不全の発症を引き起こす。これにより患者の QOL を大きく阻害し、生命予後を悪化させるため大きな問題となっているが有効な解決策はない。



これまでわれわれは、起立性低血圧の治療のため人工圧受容器反射系を開発してきた。自律神経障害により圧受容器反射系に異常をきたす疾患では、重力により下半身に移動した血液を脳まで持ち上げることができないため、立位はおろか座位でも失神発作を起し、末期や重症例では寝たきりとなる。これを解決するために、硬膜外カテーテルを用いた侵襲的人工圧受容器反射装置 (Circulation, 2006;113: 634-639.)、および空圧ショックパンツを用いた非侵襲的装置を考案し開発してきた(自律神経, 2007; 44:236-242. 自律神経, 2015;52:109-114. 日臨麻会誌, 2018;38:223 ~ 228)。1) ジェット戦闘機パイロットが装着する耐 G スーツを元に、快適な装着が可能なように改変、2)呼吸による腹壁運動がパンツ圧に影響することで起こる呼吸苦を緩和できる空圧制御装置を作製、3)高知大学で算出したパンツ圧-血圧応答関数を用いて制御、することで、装置のプロトタイプが完成し(図 2)、臨床試験において良好な結果を得た。

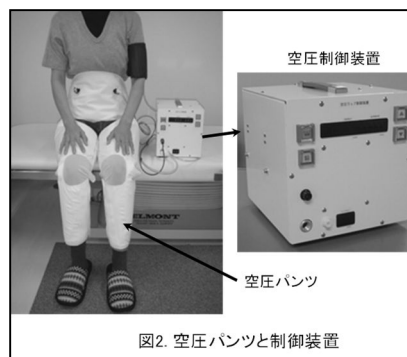


図2. 空圧パンツと制御装置

2. 研究の目的

透析低血圧は圧受容器反射系の異常による低血圧と同様な症状を呈する。そこで、透析低血圧の患者に、われわれが開発中の非侵襲的空圧パンツを用いた装置を応用し、透析低血圧を防ぐことにより目標徐水量を達成し十分な透析が可能かどうかの実験的臨床研究を行う。

3. 研究の方法

3年間の実験的臨床研究により、

- 1) 透析低血圧への治療効果の評価と空圧制御機の最適化。
- 2) 透析低血圧へ本装置を用いることの問題点の抽出。自動化への開発。を到達目標とする。

認定倫理委員会への申請と患者の抽出

当研究は、特定臨床研究に当たるため認定臨床研究審査委員会への申請を行う。対象患者は過去 2 ヶ月の間の透析中(3 回/週 x 8)、透析低血圧の頻度が多い症例からリクルートする。

対象患者での検討の開始

今回の検討は、患者の血圧を見ながら医師がパンツ圧を決定しマニュアルで装置に入力する方法で開始する。血圧はおおむね 30-60 分ごとに測定するため、血圧の変動、低下を医師が観察する。収縮期血圧が 100mmHg 未満に低下した場合、パンツ圧を 10mmHg より加圧する。以後約 5 分ごとの血圧測定で 100mmHg 以上となるまでパンツ圧を 10mmHg ずつ上昇させる。最大圧は 60mmHg とする。また、このとき徐水量をどこまで減少させるのかも検討する。血圧データ、透析除水速度、除水積算量などは透析装置データシステムに格納されるため、パンツ圧変化と合わせて PC 上で解析する。

【予備的な臨床研究の成果：図3】

図1の患者の透析低血圧時に空圧パンツを装着し血圧低下を防ぐことによって、徐水量の減少を抑制することが可能であった。

患者での検討の継続・データの蓄積：を継続し症例数を増やす。
治療効果の評価と問題点の抽出。
蓄積したデータを解析し、徐水量減少の抑制の程度を評価する。また、装置の装着感、圧迫の程度も評価し、装置を最適化へのデータとする。

空圧制御機との最適化との治療効果の評価。自動化への開発。

上記は、空圧パンツ圧をマニュアル入力で行い、制御部に医師が介入する方法であるが、を血圧とした、閉ループ・フィードバック制御を行う。制御中枢は前回と同様サーボ制御の理論を応用して設計する(図4)。サーボコントローラの動作原理としては、比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用する。刺激-血圧応答関数の平均値 $H_2(f)$ は、圧受容器反射が減弱した全身麻酔下(膝関節手術12例)で記述したもののゲインファクターを変更して用いる。ステップ状の血圧低下に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションし、血圧サーボシステムがもっとも安定的かつ迅速に血圧低下を代償する係数を決定する。完成したシステムを用いて同様の検討を行いその有効性を確認する。

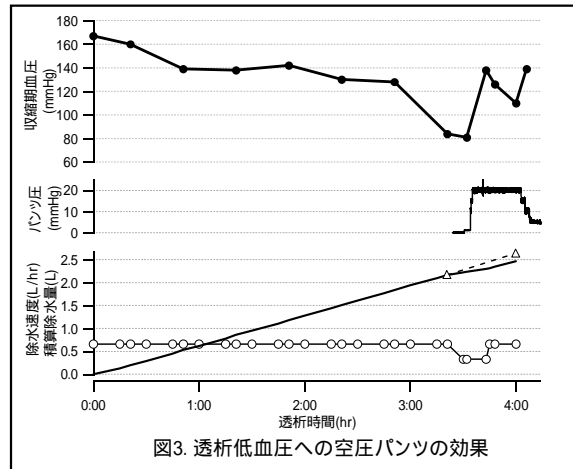


図3. 透析低血圧への空圧パンツの効果

システムの効果が確認できれば、制御器への入力

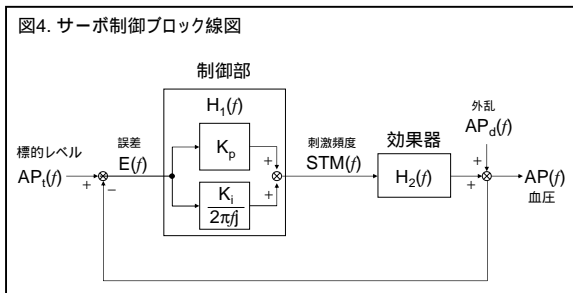


図4. サーボ制御ブロック線図

4. 研究成果






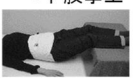
H31(R1)年度は、臨床研究審査委員会への申請を開始し、透析中の血圧低下および処置の状況を2施設で検討した。4週間12回の透析中に100mmHg以下の血圧低下により除水速度減速などの血圧低下防止の処置をした症例、回数を抽出した。施設Aでは総患者数347例で、1から12回の血圧低下を起こした患者の数はそれぞれ、24(6.9%)、14(4.0%)、15(4.3%)、13(3.7%)、9(2.6%)、8(2.3%)、5(1.4%)、4(1.2%)、3(0.9%)、7(2.0%)、3(0.9%)、0(0.0%)で、total 105例(30.3%)であった。施設Bでは総患者数47例で、4(8.5%)、3(6.4%)、3(6.4%)、0(0.0%)、0(0.0%)、1(2.1%)、0(0.0%)、1(2.1%)、1(2.1%)、0(0.0%)、1(2.1%)、0(0.0%)で、total 14例(30.3%)であった。

以上より100mmHg以下の血圧低下により除水速度減速などの血圧低下防止の処置を4週間12回の透析中に6回以上行った症例は約9-12%であった。さらに550症例を有する施設での検討では約15%であり、これらの症例が今回の検討の対象となりえることがわかった。

R2年度は、慢性透析施設の選定を行い、患者数50-550の6施設から協力を得た。これをもとに臨床研究審査委員会への申請を行い、R3年7月より臨床試験を開始した。試行は起立性低血圧治療の検討に用いた1号機+空圧パンツ、新しく開発した簡易制御機である2号機+空圧パンツ、2号機+腹部のみ圧迫+下肢挙上の3方法を1症例で連続して行い、パンツ圧は手動で設定した。

主要評価項目は「100mmHg未満の血圧低下時から、透析4時間目までの除水率(血圧低下後除水率(%))の改善の有無」とし、同意取得時より過去1ヶ月に行われた透析で最も低かったベースライン(BL)より増加していれば改善判定とした。

現在4症例で12試行を行ったが、全試行で改善が認められた。症例1ではBLは77%、試行1-3は84-100%、症例2ではBLは16%、試行1-3は100-104%、症例3ではBLは45%、試行1-3は96-112%であった。

方法(制御機、パンツ組み合わせ)		
①	②	③
1号 空圧制御機 	2号 空圧制御機 	2号 空圧制御機 
空圧パンツ 	空圧パンツ 	腹部圧迫帯 +下肢挙上 

同様に全透析時間の除水率でも全試行で改善が認められ(BL80-84% 試行 85-104%)、不快症状や下肢痛など副作用は認めなかった。

パンツ圧は 30mmHg までの加圧で血圧上昇が可能であった。空圧制御機は両機とも 1 分以内に設定圧までパンツ圧を上昇させることが可能で、制御開始後に血圧が上昇すれば血圧測定間隔は最短 5 分で十分であり、不定期な血圧測定でも自動制御システムで十分対応できると考えられた。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamasaki Fumiyasu, Sato Takayuki, Sato Kyoko, Diedrich Andre	4. 巻 15
2. 論文標題 Analytic and Integrative Framework for Understanding Human Sympathetic Arterial Baroreflex Function: Equilibrium Diagram of Arterial Pressure and Plasma Norepinephrine Level	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2021.707345	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0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 腹部圧迫システム、腹部圧迫方法、及び、プログラム	発明者 山崎 文靖 ほか	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022- 63768 176F	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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 分担者	弘田 隆省 (Hirota Takayoshi) (10437741)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教 (16401)	

	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	佐藤 隆幸 (Sato Takayuki)		
研究 協力者	上田 素子 (Ueta Motoko)		

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
研究協力者	濱田 知幸 (Hamada Tomoyuki)		
研究協力者	近澤 成和 (Chikazawa Masakazu)		
研究協力者	香川 亨 (Kagawa Toru)		
研究協力者	大田 和道 (Ohta Kazumichi)		
研究協力者	小松 文都 (Komatsu Fumito)		
研究協力者	河合 秀二 (Kawai Shuji)		
研究協力者	佐野 正幸 (Sano Masayuki)		
研究協力者	斎藤 智幸 (Saitoh Tomoyuki)		

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
研究協力者	平本 享史 (Hiramoto Takashi)		

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