

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10954

研究課題名(和文) 左心室拡張末期容量(Ved)のモニタによる心前負荷調節機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the regulation of cardiac preload by the monitoring of left ventricular end-diastolic volume

研究代表者

重見 研司 (Shigemi, Kenji)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：00206088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究によって、Vedは、通常の臨床モニタを組合せてモニタできることが明らかとなった。一方、心音(第II音)のピックアップのタイミングによる測定値のバラツキが大きく、モニタとして臨床応用するには、データ処理や保存、計算や結果の表示などのアルゴリズムやプログラムに専門知識・技術を要することも明らかとなった。現在、日本光電株式会社と共同研究が始まり、日常診療の電子麻酔記録器にVedの測定結果が常に表示されるようになったが、数値のバラツキについては改善の余地がある。また、Ees/Eaと血圧を二次元表示すれば血圧調節の機序が分類でき、Vedの変化が一回拍出量変動と逆相関することも示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Vedは、左心前負荷の指標であり、循環動態安定に重要な要素である。特に全身麻酔中は、麻酔薬による交感神経系の弛緩が血管拡張をきたして前負荷を減少させ、手術侵襲の疼痛刺激は、交感神経系を賦活して血管収縮をきたし、後負荷も前負荷も増加させる。また、出血は循環血液量を減少させ前負荷を減少させる。このように、全身麻酔中は様々な状況が想定される。Vedがモニタできれば手術侵襲に応じて適切に麻酔薬が投与でき、循環血液量の過不足もモニタできる。このように、左心前負荷の革新的な指標となり、輸液・輸血のタイミングや投与量の指標となり、心臓大血管手術時の人工心肺離脱時のモニタとしても期待できる。

研究成果の概要(英文)：This study revealed that left ventricular end-systolic volume (Ved) can be monitored by the combination with normal clinical monitors (PEP, ET, Pes, Pad, and SV). However, there are large variations in the measured values due to the timing of picking up the heart sound (especially second sound), and it also clear that clinical application as a daily monitor requires specialized knowledge and skills in algorithms and programs for data processing, storage, calculation and display of results. Currently, joint research with Nihon Kohden Co., Ltd. has begun, and the measured values of Ved are always displayed on the electronic anesthesia recorder for daily medical care, but there is room for improvement in the dispersion of numerical values. It was also suggested that the mechanisms of arterial blood pressure (Pa) regulation could be classified by the relationship between Ees/Ea and Pa, and that changes in Ved were inversely correlated with changes in stroke volume variation (SVV).

研究分野：麻酔科学

キーワード：左室動脈結合状態 動脈圧調節機序 左室前負荷 左室後負荷 左室収縮能 有効循環血液量 無負荷循環血液量

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔中や集中治療中の血液循環動態の安定を得るためには、心収縮力と心前負荷、心後負荷、心拍数の4要素を制御する必要がある。心収縮力は心拍出量や駆出率などを測定する肺動脈カテーテルや経食道エコーなど、心後負荷は動脈血圧や末梢血管抵抗などを測定・計算する測定器機、心拍数は心電計などによってそれぞれモニタする方法が確立されている(図1)。

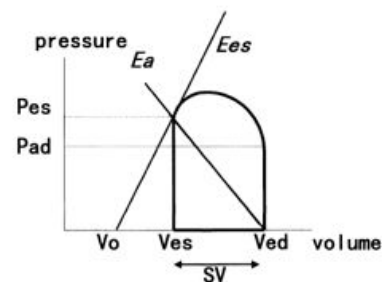


図1 左室の内圧容量関係

しかし、心前負荷については、中心静脈圧(CVP)や平均循環充満圧(MCFP)、一回拍出量変動(SVV)、脈圧変動(PPV)などから推定することが検討されているが、簡便で精度の高い確立された指標はまだない。一方、開心術において、体外循環装置から離脱する際、麻酔科医は、目視によって心臓の拡張の様態を観察し、心前負荷の過不足を判断している。そこで、左心室拡張終末期容量(Ved)を、従来利用しているモニタの値を集約的に処理・計算することにより求めることを考え、平成25年度の科学研究費(挑戦的萌芽)を獲得し、研究を推進した。その結果、収縮末期圧(Pes)よりも平均血圧(Pm)を用いた方が実用的であることが明らかとなり、成人において、経食道エコーで計測したVedと比較して、50~150mlの範囲で算定した値の信頼性が高いことが分かった(図2)。しかし、ばらつきが大きく、これを解決するには、連続測定により一心拍毎に値を求め、1分間の平均値とするのが良いことが示された。

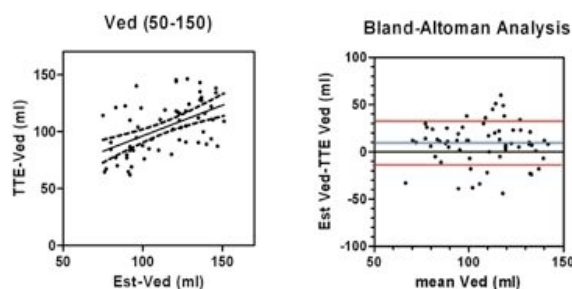


図2 Vedの信頼性とバラツキ

### 2. 研究の目的

研究当初、Ees/Eaを求める数式がヒトでも応用できるようになり、健康診断受診者の解析から、Ees/Eaの正常値を $1.2 \pm 0.6$ と定めていた。その測定値のばらつきを解消するため、一心拍毎に処理し、1分間の平均値として求める必要があった。一方、成人で、経胸壁心エコーによるSVを用いてVedを得た結果、50~150mlの範囲で信頼性が高いことが分かっていた。そこで、まず、現有試作器を臨床で実際に稼働しているベッドサイドモニタに接続し、オンラインで各種パラメータを処理し、Ees/Eaを1分毎に表示させ、血管作動薬や出血時の、血圧の変化との連動を確認し、現有試作器(図3)に、市販の機器(フロートラック、エドワーズ社製)から得られるSVを生体情報と同時に取り込み、計算処理してVedを表示するようにバージョンアップすることを目的とした。

次に、フロートラックによるSVVやベッドサイドモニタの動脈圧波形と同時に表示されるPPVと、本研究で求めたVedを日常の臨床麻酔において比較検討し、フロートラックの算定したSVではなく、現有の装置に入力される動脈圧波形から独自にSVを算定し、この値を使用してVedを求める装置へとバージョンアップし、Vedの平均値を得るための時間間隔を定める。

最終年度には、装置を手術室に8台、集中治療室に2台設置し、Vedのモニタを日常の生体情報モニタとして活用してその有用性を実証し、全身麻酔中や集中治療中の輸液管理のための具体的な数値目標を設定し、容量血管の調節機序を解明することを目的とした。



図3 手術中のモニタ画面

### 3. 研究の方法

まず、既存の試作器（図4：モニター画面の詳細は図3を参照）を臨床麻酔の麻酔器近傍に設置した。ベッドサイドモニターから、心電図と動脈圧波形をインプットした。経食道聴診器（LIFESOUND 12Fr/400 series、NovaMed 社製、日本光電社販売）に市販のマイク（オーディオテクニカ社製）を接続して市販の増幅器（オーディオテクニカ社製）を通し、心音図をインプットした。以上3つのアナログ信号を、A/Dコンバータ（コンテック社製）を通して、パソコン（パナソニック社製）に入力し、自作のソフトで処理して、原波形と動脈圧、心拍数をモニターしつつ、Ees/Eaを一心拍毎にプロットし、10点移動平均値を実線で表示した。定常状態に加えて、出血や痛み刺激、硬膜外麻酔追加投与、昇圧剤投与に対するバイタルサインの変動とEes/Eaの連動を測定した。Ees/Eaを求める連立方程式を下に示す。

$$\begin{aligned} \text{Ees/Ea} &= \text{Pad/Pes} (1 + k \cdot \text{ET} / \text{PEP}) - 1 \\ k &= 0.59 (\text{Ees/Ea})^{0.39} \end{aligned}$$

次に、SVの値を市販の循環動態監視装置（フロートラック、エドワーズ社製）から取り込み、改良したEes/Eaモニターをさらにバージョンアップして、以下の理論に基づいた計算処理により、Vedも表示させ左心室収縮末期容量モニター（Vedモニター）とし、パソコン本体に表示すると同時に、計算結果を電子麻酔記録器に送信し、実際の麻酔記録に書き加えたVedを求める計算式を下に示した。

$$\text{Ees} = \text{Pes} / (\text{Ved} - \text{SV} - \text{V0})$$

$$\text{Ea} = \text{Pes} / \text{SV}$$

上式の比をとって

$$\text{Ees/Ea} = \text{SV} / (\text{Ved} - \text{SV} - \text{V0})$$

Vedについて整理して

$$\text{Ved} = \text{SV} (\text{Ea/Ees} + 1) + \text{V0}$$



図4 試作モニター

#### (1) SVVおよびPPVとVedの比較

- ① フロートラックによるSVVおよびベッドサイドモニターによるPPVと、Vedを経時的にトレンド表示する。
- ② すでにSVVで具体的に示されている数値目標をVedに応用できるか検討する。
- ③ 自発呼吸下や内視鏡手術など、SVVが適応できない症例について、Vedが有用であるか検証する。

#### (2) 独自にSVを近似してVedを算定するモニターの作成

- ① SVの値をフロートラックを用いて入力するのではなく、独自に動脈圧波形からSVを算定し、この値を使用してVedを求める。SVを動脈圧波形から近似する具体的な方法は、動脈圧コンプライアンス(Ca)を用いたもので、動脈圧の変化( $\Delta Pa$ )が動脈に存在する血液量の変化( $\Delta V$ )を反映していると考え、一心拍の $\Delta Pa$ とCaの積から、 $\Delta V$ すなわち一回拍出量(SV)を近似する。
- ② 一心拍から算定したVedの値はばらつきが大きく、安定したVedを得るための移動平均時間間隔を定める必要がある。時間間隔は長い方が安定した値を示すが、臨床的には時間間隔が短い方がモニターとしては有用である。

#### (3) 観察研究

- ① 手術室および集中治療室にてデータを収集可能とするために、全室に本装置を設置する。従来のモニターの警報は、頻脈や徐脈、高血圧や低血圧など、異常値を示したときに発動するが、Ees/Eaは異常値に至る前に変化することが期待されている。また、Vedは直接左心室の容量すなわち左心室の前負荷そのもののモニターである。
- ② すでにSVVについては、数値目標が提案されている。まず、Vedについてそれと同等の数値目標を設定することができる。加えて、新たな数値目標を設定する。
- ③ Ees/EaおよびVedのモニターは、新しいモニター値であるから、これをもとに、容量血管や血液量の調節機序について検討する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 研究の主な成果

###### ① 測定中にパソコンがフリーズした理由

本研究は当初の予定どおりすすまず遅延した。それは、測定中のパソコンがフリーズする原因が不明で、その解決に時間を要したからである。専門家を交えて検討した結果、以下の4点が課題であることが明らかとなった。

###### (i) 動作のタイミング

アナログデータをデジタルデータに変換するプログラムと、デジタルデータを計算処理するプログラム、および計算結果を電子麻酔記録器に送信するプログラムが、それぞれ異なるプログラムによって作成され、データ取得、数値演算、画面描画が同時に実行され、20 ms 毎に起動する処理が時間内に完了しないことがある。

###### (ii) Ees/Eaの計算アルゴリズム

Ees/Eaを求める連立方程式が、パラメータの組合せによって、解を持たない場合がある。

###### (iii) プログラムの構造

20ms毎に一通り処理を完了する事が優先され、計算処理や描画処理が整理されていない。

###### (iv) 使用言語がVisualBASICであること

VisualBASICは入門言語であり、大きく複雑な処理となると不向きである。

以上の課題を解決するには、プログラムの専門家が必要となるが、本研究費ではその予算はない。しかし、本研究の碎氷的なデータをもとに、以下に記述する結果を、関連学会や研究会等で発表し、企業（日本光電工業株式会社）との共同研究が発足した。

###### ② 代表的な結果と考察

実際のデータ収集風景を図5に示す。図6は、代表的な麻酔記録器に表示されたデータである。以下にオフラインで解析した代表的な結果を示した。



図5 臨床現場に設置されたモニター



図6 麻酔記録に表示されたデータ

###### (i) 出血と輸液の Ved に与える影響 (図7-a、b、c、d)

図7-aに示したように、出血によって血圧 (ART) が低下し脈圧も小さくなりショック状態に陥った後、輸液によって急速に回復した。一方、心拍数 (HR) は増加して回復した。図7-bに、その時の前負荷の変化を示した。一回拍出量変動 (SVV) と脈圧変動 (PPV)、および本研究で得られた左心室拡張末期容量 (Ved)を図7-bに示した。Vedは、SVVやPPVと負の相関を示し、鏡面関係であった。図7-cに、総末梢血管抵抗値 (SVR)が、出血に伴って増加したが、輸血しても回復しないことを示した。図7-dは、心機能関連パラメータを示した。一回拍出量 (SV)は、血圧に応じて低下および回復を示した。同様に、本研究で世界で始めて連続測定された左心室収縮能 (Ees)は、SVと並行して減少・回復を示した。

以上を総合すると、出血・輸液によって、VedはSVVやPPVと同様に、血液量を反映することが示唆された。



(ii) アドレナリン $\alpha$  刺激薬剤 (フェニレフリン) の Ved に与える影響

(図 8-a、b、c、d)

フェニレフリンは、局所麻酔薬を硬膜外投与して低血圧になったときに投与された。その結果、血圧は徐々に上昇し、脈圧も増加したが、心拍数は変化しなかった (図 8-a)。図 8-b に、前負荷の変化を示した。SVV と PPV は減少し、有効循環血液量の増加が示唆されたが、Ved の増加はわずかであった。後負荷である SVR を図 8-c に示したが、顕著に増加した。図 8-d には心機能を示す Ees を示したが、変化はなかった。

以上より、フェニレフリンは、総末梢血管抵抗値を増加させて血圧を上昇させると同時に、容量血管も収縮させて前負荷を増加させた。しかし、後負荷の増加と相殺されて一回拍出量を顕著に増加させるほどの Ved の増加はなく、SV が維持されたと考えられた。このように、本システムによって、全身循環における前負荷 (有効循環血液量) と左心室における前負荷 (Ved) を区別して詳細に検討できることが示唆された。

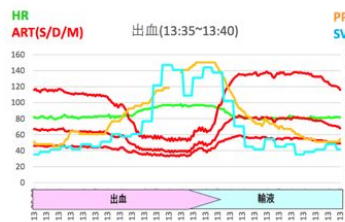


図 7-a 出血による血圧と心拍数の変化

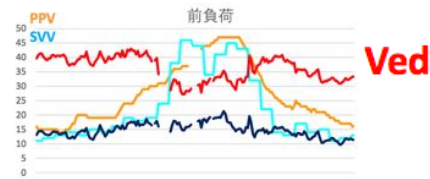


図 7-b 出血による前負荷の変化

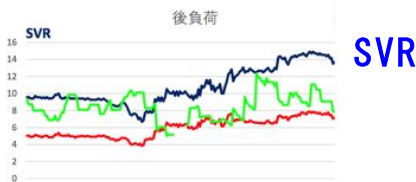


図 7-c 出血による SVR の変化

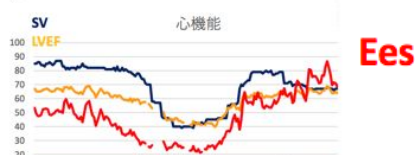


図 7-d 出血による Ees の変化

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクトおよび今後の展望

① Ved モニタの信頼性

侵襲を伴う特別なカテーテルや超音波診断装置を使用しなくても、通常のモニタを組合せて計算処理して Ved が連続測定できることが示された。本研究では、計算処理方法開発に時間を要し、パソコンが頻回にフリーズしたが、現在開発中の適切なプログラムによって、円滑に連続測定できる見込みである。今後、測定値のバラツキを少なくする工夫が必要である。

② Ved モニタの有用性

Ved は左心室の容量を示し、有効循環血液量 (Ve) を反映すると考えられるが、Ve そのものの変化と乖離がある可能性が示唆された。すなわち、容量血管、抵抗血管、心収縮能を区別して考察する際に重要な情報を提供することが示された。また、現在モニタ可能な血圧や心拍数などの変化に先立って変化し、モニタとしての有用性が示唆された。

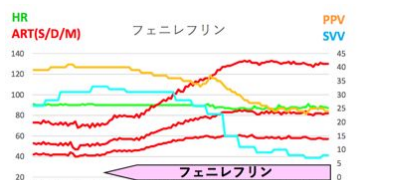


図 8-a フェニレフリンによる血圧と心拍数の変化

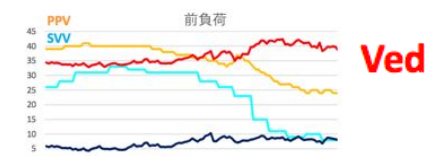


図 8-b フェニレフリンによる前負荷の変化

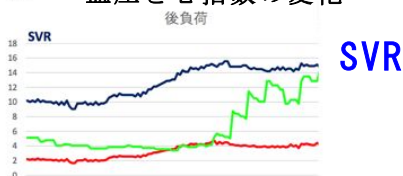


図 8-c フェニレフリンによる SVR の変化

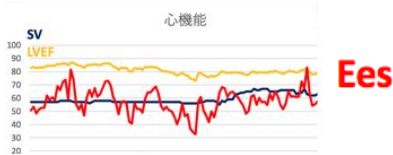


図 8-d フェニレフリンによる Ees の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 重見研司	4. 巻 42
2. 論文標題 全身麻酔中の循環管理における平均循環充満圧の有用性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 677-685
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Shigemi K, Fuke S, Une D, Saku K, Shimizu S, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M	4. 巻 67
2. 論文標題 Physiological insights of recent clinical diagnostic and therapeutic technologies for cardiovascular diseases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 655-672
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12576-017-0554-8	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

1. 著者名 重見研司	4. 巻 22
2. 論文標題 最適な輸液を探る循環管理	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 A net	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 重見研司	4. 巻 65
2. 論文標題 安全・安心な全身管理でストレスフリーな麻酔をめざす	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医心	6. 最初と最後の頁 3-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 重見研司	4. 巻 65(5)
2. 論文標題 麻酔診療に深く関わる生理学-血管と循環調節	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 470-478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高久明子, 小畑友里江, 浜田敏彦, 三上俊介, 神澤聖一, 佐上祐介, 安田善一, 高倉 康, 重見研司	4. 巻 -
2. 論文標題 平均血圧、拡張期血圧、等容量収縮時間、駆出時間から算出した左心室大動脈結合状態の有用性と問題点 ならびに臨床応用例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 麻酔・集中治療とテクノロジー-2014	6. 最初と最後の頁 63-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 早淵光代, 小畑友里江, 高久明子, David K.Kayembe, 伊佐田哲朗, 早淵由朗, 浜田敏彦, 松岡 達, 重見研司	4. 巻 -
2. 論文標題 左心室大動脈結合状態 (Ees/Ea) と一回拍出量 (SV) から左心室拡張末期容量 (Ved) を算定する方法 (パイロット・スタディ)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 麻酔・集中治療とテクノロジー-2015	6. 最初と最後の頁 65-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Sawa T, Kinoshita M, Kanuma A, Akiyama K, Naito Y, Kato H, Amaya F, Shigemi K	4. 巻 31
2. 論文標題 Effective evaluation of arterial pulse waveform analysis by two-dimensional stroke volume variation-stroke volume index plots	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Monit Comput	6. 最初と最後の頁 927-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10877-016-9916-7	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9件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木裕紀子, 松木悠佳, 藤岡沙織, 西尾太郎, 次田佳代, 重見研司
2. 発表標題 高血圧症例における脈圧変動 (PPV) と1回拍出量変動 (SVV) の関係
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木裕紀子, 松木悠佳, 西尾太郎, 奥野絢子, 下 弘一, 重見研司
2. 発表標題 腹腔内温熱化学療法症例に置ける脈圧変動 (PPV) と1回拍出量変動 (SVV) の関係
3. 学会等名 第38回日本循環制御医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥野絢子, 松木悠佳, 鈴木裕紀子, 齊藤律子, 重見研司
2. 発表標題 全身麻酔中における胸郭コンプライアンスのトレンド表示の有用性
3. 学会等名 第7回北陸麻酔研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木裕紀子, 松木悠佳, 西尾太郎, 奥野絢子, 下 弘一, 重見研司
2. 発表標題 腹腔内温熱化学療法症例に置ける脈圧変動 (PPV) と1回拍出量変動 (SVV) の関係
3. 学会等名 第6回福井県周術期体液管理研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 奥野絢子, 松木悠佳, 鈴木裕紀子, 齊藤律子, 重見研司
2. 発表標題 全身麻酔中における胸郭コンプライアンスのトレンド表示の有用性
3. 学会等名 第6回福井県周術期体液管理研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重見研司
2. 発表標題 全身麻酔にて至適量の鎮静薬を投与する自動調節システムの開発
3. 学会等名 福井大学新技術説明会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 重見研司
2. 発表標題 多職種連携のための生体情報モニタの活用方法—情報のデジタル化の薦め—
3. 学会等名 第24回日本集中治療医学会東海北陸地方会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤岡沙織, 松木悠佳, 鈴木裕紀子, 西尾太郎, 関 久美子, 早淵光代, 重見研司
2. 発表標題 動脈圧波形による脈圧変動のトレンド表示の有用性
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会第36回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木裕紀子, 重見研司
2. 発表標題 一回博出量変動(SVV)と脈圧変動(PVV)、肺胸郭コンプライアンス(Comp)のトレンド表示の有用性
3. 学会等名 Changing Practice of Anesthesia 2017 in Wakayama
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐藤倫祥、重見研司	4. 発行年 2017年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 678
3. 書名 麻酔偶発症AtoZ	

1. 著者名 重見 研司	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 360
3. 書名 標準麻酔科学	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 循環器系指標算出プログラム、循環器系指標算出装置、循環器系指標算出システム及び循環器系指標算出方法	発明者 重見研司, 松岡達, 次田佳代, 松木悠佳	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、FU751	取得年 2017年	国内・外国の別 国内

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----