

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 28 日現在

機関番号：30109

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08109

研究課題名(和文)動物に優しく獣医師にも易しい輸液反応性指標の開発

研究課題名(英文)Development of fluid responsiveness index that is animal-friendly and easy for veterinarians

研究代表者

山下 和人(Yamashita, Kazuto)

酪農学園大学・獣医学群・教授

研究者番号：60244844

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)：現在の獣医療では、様々な場面において輸液治療が不可欠である。一方、不注意な輸液治療は肺水腫や全身浮腫などの合併症を引き起こし、動物の生命を脅かす。本研究では、犬猫の集中治療や麻酔管理に利用できる動物に優しく(過剰輸液を確実に回避できる)獣医師に易しい(輸液の必要性を容易に判断できる)輸液反応性指標の確立を目指し、非侵襲的な循環血液量の指標である脈波変動指標(pleth variability index, PVI)が犬および猫における輸液治療の効果(すなわち輸液反応性)を信頼性高く明確に判断できるかを基礎的に検討した。PVIは、犬猫において中等度の信頼性で輸液反応性予測能を持つと結論された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の獣医療では、様々な場面において輸液治療が不可欠である。一方、不注意な輸液治療は肺水腫や全身浮腫などの合併症を引き起こし、動物の生命を脅かす。人では侵襲的測定で得られる脈波変動率(PPV)や一回拍出量変動率(SVV)が輸液反応性の評価に利用され、非侵襲的な脈波変動指標(PVI)も検討されている。本研究では、獣医療で対象とする犬猫において、PPV、SVV、およびPVIの輸液反応性の予測能を基礎的に評価し、PPVとPVIが中等度の信頼性で輸液反応性の予測に有用であることを明確にした。PVIは、非侵襲的な輸液反応性指標として、世界各国の犬猫の輸液治療の効果と安全性を飛躍的に向上すると期待される。

研究成果の概要(英文)：In the current veterinary medicine, fluid therapy is indispensable in various situations. On the other hand, a careless fluid therapy causes complications such as pulmonary edema and anasarca, which is life-threatening for animals. In this study, we aim to establish a fluid responsiveness index for intensive care and anesthesia management of dogs and cats, that is animal-friendly (can reliably avoid over-infusion) and is easy for veterinarians (easy to determine the need for infusion), and examined whether the pleth variability index (PVI), which is an index of non-invasive circulating blood volume, can reliably judge the effect of fluid therapy (fluid responsiveness) in dogs and cats. It is concluded that PVI exhibits fluid responsiveness predictability in dogs and cats with moderate reliability.

研究分野：獣医麻酔学

キーワード：輸液反応性指標 脈波変動率 一回拍出量変動率 脈波変動指標 犬 猫

## 1. 研究開始当初の背景

現在の伴侶動物医療では、集中治療や全身麻酔をはじめとする様々な場面において輸液治療が不可欠となっている。一方、安易な輸液治療は過剰輸液による肺水腫や全身浮腫などの合併症を引き起こし、動物の生命を脅かす結果となる。2013年6月に American Animal Hospital Association (AAHA) ならびに American Association of Feline Practitioners (AAFP) は犬猫の輸液治療の新しいガイドライン (2013 AAHA/AAFP ガイドライン) を発表し、「輸液治療ではその内容を個々の症例の状態に合わせてテーラーメイドし、その治療効果 (輸液反応性) を絶えず再評価して修正変更しなくてはならない」としている[1]。

輸液剤投与で心拍出量 (CO) や一回拍出量 (SV) が増加することを「輸液反応性あり」と言う。輸液反応性の評価には、循環血液量 (前負荷) の定量的指標として中心静脈圧 (CVP)、右房圧 (RAP)、肺動脈楔入圧 (PWP) などが用いられている。また、陽圧換気で呼吸管理する際には循環血液量不足によって動脈波形に呼吸性変動が生じることから、人では観血的血圧測定で得られる脈波変動率 (PPV) や Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO) システムを用いた連続心拍出量測定で得られる一回拍出量変動率 (SVV) が循環血液量の定量的指標として利用されている[2-8]。さらに、非侵襲的な循環血液量の定量的指標として、パルスオキシメーターで得られる脈波変動指標 (pleth variability index, PVI) も検討されている[9-11]。これらの循環血液量の定量的指標は、伴侶動物医療で対象とする犬猫においても輸液反応性の評価に有用と期待される。

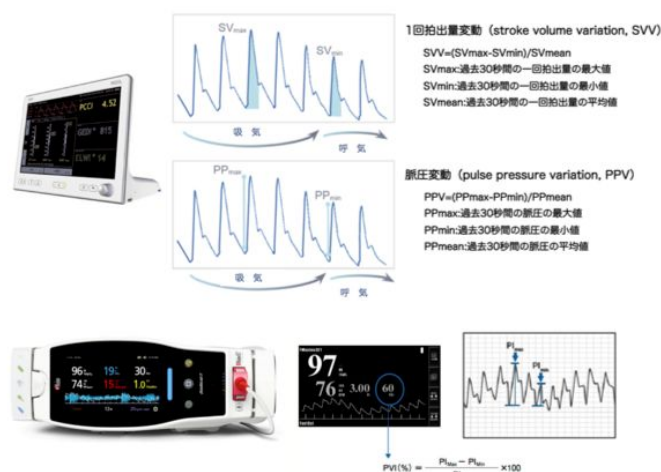


図1. 循環血液量の定量的指標

前述の 2013 AAHA/AAFP ガイドライン[1]では、循環血液量不足の指標として持続的な心拍数の上昇、弱い脈、低血圧、および尿量低下、過剰輸液の指標として呼吸数増加、呼吸努力の増大、末梢組織の浮腫や肺水腫、体重増加、および肺胞捻髪音を推奨している。しかし、これらは輸液反応性に対する特異的指標ではなく、その感度や特異度も低いことから、獣医師は輸液治療の可否について未だに不明瞭な判断基準を基にした総合的判断が求められている。このように、現在の伴侶動物医療において循環血液量の定量的指標は確立されておらず、輸液反応性を精度高く客観的に判断することはできない。すなわち、伴侶動物医療では、循環血液量の定量的指標の開発が喫緊の課題である。加えて、伴侶動物医療では対象動物の大きさで侵襲的測定法の適用が困難となる場合が多く、非侵襲的な循環血液量の定量的指標の開発が強く望まれている。

## 2. 研究の目的

本研究では、犬猫の集中治療や麻酔管理に利用できる動物に優しく (過剰輸液を確実に回避できる) 獣医師に易しい (輸液の必要性を容易に判断できる) 輸液反応性指標の確立を目指し、非侵襲的な循環血液量の指標である脈波変動指標 (pleth variability index, PVI) について、犬および猫においてその信頼性と輸液治療の効果 (輸液反応性) の有無の明確な判断基準 (カットオフ値) を基礎的に検討した。

## 3. 研究の方法

#### (1) 犬の輸液負荷モデルにおける検討

健康なビーグル犬 6 頭を用い、酸素-セボフルラン吸入麻酔 (OS 麻酔) とベクロニウム投与下で調節呼吸を実施し、乳酸加リンゲル液および 6% ヒドロキシエチルスターチ加生理食塩液 (HES) を用いた輸液負荷を加えて CVP を 8-12mmHg、13-17mmHg、18-22mmHg、および 23-27mmHg と段階的に増加させて SVV と PPV を測定した。得られたデータを用いて輸液反応性の評価能力を検討するとともに、Receiver Operator Characteristic Curve (ROC) 解析によって輸液反応性を判断するためのカットオフ値を検討した。

#### (2) 犬の循環血液量減少モデルにおける検討

健康なビーグル犬 6 頭を使用し、OS 麻酔とベクロニウム投与で調節呼吸を実施し、脱血 (5mL/kg 脱血を 6 回繰り返し 30mL/kg まで) および返血 (5mL/kg 返血を 6 回) の各ステージで SVV、PPV、および PVI を測定した。返血時に得られたデータを用いて輸液反応性の評価能力を検討するとともに、ROC 解析によって SVV、PPV、および PVI の輸液反応性を判断するためのカットオフ値を算出した。

#### (3) 犬の血液量分布異常モデルにおける検討

健康なビーグル犬 5 頭を使用し、OS 麻酔とベクロニウム投与で調節呼吸を実施し、リポポリサッカライド (LPS) を 4mg/kg/時間で 1 時間持続静脈内投与した。LPS 投与終了後、HES を用いた輸液負荷 (5mL/kg を 6 回繰り返し 30mL/kg まで) を加え、SVV、PPV、および PVI を測定した。得られたデータを用いて輸液反応性の評価能力を検討するとともに、ROC 解析によって SVV、PPV、および PVI の輸液反応性を判断するためのカットオフ値を算出した。

#### (4) 猫の輸液負荷モデルにおける検討

健康な雑種猫 6 頭を OS 麻酔とベクロニウム投与下で調節呼吸を実施し、輸液負荷 (乳酸リンゲル液 3mL/kg 静脈内投与) を 6 回実施し、SVV、PPV、および PVI を測定した。得られたデータを用いて輸液反応性の評価能力を検討するとともに、ROC 解析によって SVV、PPV、および PVI の輸液反応性を判断するためのカットオフ値を算出した。

#### (5) 猫の循環血液量減少モデルにおける検討

健康な雑種猫 6 頭を OS 麻酔とベクロニウム投与下で調節呼吸を実施し、30 分間かけて血液 18mL/kg を脱血した。脱血完了後に安定化し、供試猫に血液 3mL/kg を 5 分間かけて 6 回返血し、各ステージで SVV、PPV、および PVI を測定した。得られたデータを用いて輸液反応性の評価能力を検討するとともに、ROC 解析によって SVV、PPV、および PVI の輸液反応性を判断するためのカットオフ値を算出した。

### 4. 研究成果

#### (1) 犬の輸液負荷モデルにおける検討

輸液反応性 (輸液剤投与後に SV が 15% 以上の増加) を認めた供試犬 (Responder) と認めなかった供試犬 (Non-responder) の頭数は CVP 8-12mmHg で Responder 5 頭、CVP 12-17mmHg で Responder 2 頭および Non-responder 3 頭、CVP 18-22mmHg および 23-27 mmHg ではいずれも Non-responder 5 頭であった。輸液負荷後の SVV および PPV は Responder のみで有意に増加し、犬の輸液負荷初期における輸液反応性を正確に検出した。また、循環血液量過剰状態では輸液反応性は失われた。全身麻酔下で人工呼吸器により調節呼吸された犬において、輸液反応性を予測できるカットオフ値は SVV 11% (sensitivity 100%, specificity 100%) および PPV 7% (sensitivity 100%, specificity 100%) であった。

#### (2) 犬の循環血液量減少モデルにおける検討

脱血による循環血液量減少に伴って、PPV および PVI は有意に増加した。一方、返血による循環血液量の回復に伴って、PPV および PVI は有意に低下した。輸液反応性を判断できるカットオフ値は PPV 16% (sensitivity 71%, specificity 82%) および PVI 12% (sensitivity 78%, specificity 72%) であった。一方、SVV では輸液反応性の動的指標として高い信頼性を得られなかった。「(1) 犬の輸液負荷モデルにおける検討」の結果と比較すると、循環血液量の不足し

ている状況と輸液負荷が生じている状況では輸液反応性を示す PPV のカットオフ値が異なることが示された。PVI は犬の輸液反応性を判断する非侵襲的な指標として有用であり、PPV と同等の信頼性があることが示された。

#### (3) 犬の血液量分布異常モデルにおける検討

LPS 投与により、供試犬の全身血管抵抗が大幅に減少した。HES 投与により、CO と SV が大幅に増加した。PPV、SVV、および PVI の中では、輸液反応性有無の予測性は PPV のみに中等度の信頼性を認め(ROC 曲線下面積 0.71) 輸液反応性を判断できるカットオフ値は PPV 10% (sensitivity 86%, specificity 55%) であった。

#### (4) 猫の輸液負荷モデルにおける検討

輸液負荷によって供試猫の心拍数と CO が有意に増加し、SVV と PPV が有意に低下したが、ROC 曲線下面積は PPV 0.52-0.68、SVV 0.52-0.63、および PVI 0.54-0.68 と輸液反応性有無の予測性の信頼性は低く、有意なカットオフ値は得られなかった。循環血液量が正常な猫において、SVV、PPV、および PVI は輸液反応性の予測能が低いと結論された。

#### (5) 猫の循環血液量減少モデルにおける検討

脱血後に供試猫の SV が有意に低下し、PPV、SVV、および PVI が増加した。ROC 曲線下面積は、PPV で 0.88 (カットオフ値 9%, sensitivity 78%, specificity 96%)、SVV で 0.84 (カットオフ値 12%, sensitivity 78%, specificity 89%)、および PVI で 0.72 (カットオフ値 6%, sensitivity 89%, specificity 58%) であった。循環血液量減少の猫における PPV、SVV、および PVI の ROC 曲線下面積は 0.7~0.9 であり、輸液反応性の予測能は中程度であると結論された。

#### <引用文献>

1. Davis, H., Jensen, T., Johnson, A., Knowles, P., Meyer, R., Rucinsky, R. and Shafford, H. 2013. 213AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 49:149-159.
2. Hofer, C.K., Müller, S.M., Furrer, L., Klaghofer, R., Genoni, M. and Zollinger, A. 2005. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 128: 848-854.
3. Suehiro, K., Rinka, H., Ishikawa, J., Fuke, A., Arimoto, H. and Miyaichi, T. 2012. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing airway pressure release ventilation. *Anaesth. Intensive Care* 40: 767-772.
4. Yang, S. Y., Shim, J. K., Song, Y., Seo, S. J. and Kwak, Y. L. 2013. Validation of pulse pressure variation and corrected flow time as predictors of fluid responsiveness in patients in the prone position. *Br. J. Anaesth.* 110: 713-720.
5. Li, C., Lin, F. Q., Fu, S. K. 2013. Stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Int. J. Med. Sci.* 10: 148-155.
6. Vos, J. J., Kalmar, A. F., Struys, M. M., Wietasch, J. K., Hendriks, H. G. and Scheeren, T. W. 2013. Comparison of arterial pressure and plethysmographic waveform-based dynamic preload variables in assessing fluid responsiveness and dynamic arterial tone in patients undergoing major hepatic resection. *Br. J. Anaesth.* 110: 940-946.
7. Liu, X., Fu, Q., Mi, W., Liu, H., Zhang, H. and Wang, P. 2013. Pulse pressure variation and stroke volume variation predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients experiencing intra-abdominal hypertension. *Biosci. Trends* 7: 101-108.
8. Chin, J., Lee, E., Hwang, G. and Choi, W. 2013. Prediction of fluid responsiveness using dynamic preload indices in patients undergoing robot-assisted surgery with pneumoperitoneum in the Trendelenburg position. *Anaesth. Intensive Care* 41: 515-522.
9. Keller, G., Cassar, E., Desebbe, O., Lehot, J.-J. and Cannesson, M. 2008. Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Crit. Care* 12: R37.
10. Cannesson, M., Desebbe, O., Rosamel, P., Delannoy, B., Robin, J., Bastien, O. and Lehot, J.-J. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br. J. Anaesth.* 101: 200-206.
11. Pereira de Souza Neto E., Grousson, S., Duflo, E., Ducres, C., Joly, H., Convert, J., Mottolise, C., Dailler, F. and Cannesson, M. 2011. Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic parameters and transthoracic echocardiography. *Br. J. Anaesth.* 106: 856-864.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Endo Y, Kawase K, Miyasho T, Sano T, Yamashita K, Muir WW.	4. 巻 44
2. 論文標題 Plethysmography variability index for prediction of fluid responsiveness during graded haemorrhage and transfusion in sevoflurane-anaesthetized mechanically ventilated dogs.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Vet Anaesth Analg	6. 最初と最後の頁 1303-1312
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vaa.2017.07.007.	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 該当する

1. 著者名 Endo Y, Tamura J, Ishizuka T, Itami T, Hanazono K, Miyoshi K, Sano T, Yamashita K, Muir WW.	4. 巻 79
2. 論文標題 Stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) as indicators of fluid responsiveness in sevoflurane anesthetized mechanically ventilated euvoletic dogs.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci	6. 最初と最後の頁 1437-1445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1292/jvms.16-0287	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Wei Y, Itami T, Oyama N, Sano T, Yamashita K
2. 発表標題 Comparison of plethysmography variability index, stroke volume variation, and pulse pressure variation as indicators of fluid responsiveness in endotoxemic dogs.
3. 学会等名 8th Congress of Asian Society of Veterinary Surgery（国際学会）
4. 発表年 2018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
研究分担者	伊丹 貴晴  (Itami Takaharu)  (90724203)	酪農学園大学・獣医学群・助手    (30109)	

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