

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18314

研究課題名(和文)血管自動追跡ソフトを用いた内頸静脈心拍変動解析による血管内水分量評価手法の開発

研究課題名(英文)Cardiac variation of internal jugular vein for the evaluation of intravascular water volume

研究代表者

中村 謙介(Nakamura, Kensuke)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：50466760

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)：我々は、超音波で評価した内頸静脈(IJV)の心拍変動が、救急外来受診患者の輸液反応性を予測するかどうかを検討した。2019年8月から2020年3月に救急外来を受診し、輸液を必要とした患者を登録した。500mLの晶質液投与前に、IJV心拍変動指数、下大静脈径の呼吸性変動、1回心拍出量(SV)と1回心拍出量変動(SVV)を記録した。最終解析には105名が含まれた。輸液反応性はIJV心拍変動指数とは相関しなかったが(13.6 vs 16.8%,  $p=0.24$ )、SVVとは相関した(12.5対15.6%,  $p=0.026$ )。IJV心拍変動指数はSVと相関した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内水分量の正確な測定には肺動脈カテーテルや経肺熱希釈法など侵襲的かつ特別な装置を使用した方法が用いられている。しかし、臨床現場においては簡便かつ非侵襲的な血管内水分量の評価法が必要とされる。超音波での下大静脈の呼吸性変動や下肢挙上試験など非侵襲的な方法が報告されているが、完璧な方法はなく、簡便・迅速かつ非侵襲的な評価法の種類を増やすことには大きな意義がある。我々は超音波で安定して評価可能な内頸静脈の心拍変動に注目し、今回は初めて臨床現場での意義を検討した。今回は輸液反応性の予測はできなかったが、1回心拍出量との相関を認めており、今後さらなる検討を重ね、この手法が臨床応用を目指していく。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether cardiac variations in the internal jugular vein (IJV), evaluated by ultrasound, predict fluid responsiveness in patients in the emergency department. Patients visited the emergency department between August 2019 and March 2020 and required infusions were enrolled. We recorded a short-axis video of IJV, respiratory variability in the inferior vena cava, and stroke volume (SV) and stroke volume variations (SVV) using ClearSight before the infusion of 500 mL of crystalloid fluid. Cardiac variations in the cross-sectional area of IJV were measured by speckle tracking. Among the 148 patients enrolled, 105 were included in the final analysis. The cardiac collapse index did not correlate with fluid responsiveness (13.6 vs 16.8%,  $p=0.24$ ), but correlated with SVV (12.5 vs. 15.6%,  $p=0.026$ ). The cardiac collapse index correlated with SV corrected by age ( $r=0.25$ ,  $p=0.01$ ), body surface area ( $r=0.33$ ,  $p=0.002$ ), and both ( $r=0.35$ ,  $p=0.001$ ).

研究分野：救急医学、集中治療医学

キーワード：循環動態 心拍出量 血管内水分量 エコー 超音波 脱水 内頸静脈 心拍変動

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 救急医療において血管内水分量の評価は重要で、輸液必要量の判定に欠かせない。肺動脈カテーテルや経肺熱希釈法を用いた評価は血管内水分評価の gold standard とされるが、侵襲を伴いデバイスも必要で簡便には使用できない。下大静脈(Inferior Vena Cava: IVC)径の呼吸性変動や下肢挙上試験など非侵襲的に血管内水分量の評価手法はいくつか報告されているが完璧なものは存在しない。したがって、新たな非侵襲的な評価方法を開発することには大きな意義がある。
- (2) 大静脈の面積は呼吸性変動とは別に心拍に伴う変化もしている。我々はこの心拍変動に注目し、心拍変動による静脈の動きを自動追跡するソフトウェアを用いることで、迅速かつ簡便な評価が可能であることを示した(1)。これまでの先行研究では健常人において IVC や、内頸静脈 (Internal Jugular Vein: IJV) の面積の心拍変動が、血管内水分量や心拍出量と相関することを報告してきた(2-5)。

## 2. 研究の目的

実臨床において内頸静脈の心拍変動を用いた血管内水分量評価が輸液反応性の指標となるかどうかを、救急外来受診患者対象に初めて検証した。

## 3. 研究の方法

- (1) 2019年8月から2020年3月の間に日立総合病院救急外来を受診し、救急科が診療した患者を対象に行った。組み入れ基準は20歳以上で、病歴・症状・身体診察から救急医により初期輸液療法が必要と判断された患者とした。除外基準は収縮期血圧90mmHg以下と循環が不安定な場合、呼吸が不安定で5L以上の酸素投与を要する場合、グラスゴー・コーマ・スケールで2点以上の減少がある意識障害のある場合で即座に蘇生を開始する必要がある場合とした。また、心不全の既往があり輸液負荷が増悪のリスクとなりうる場合や、試験への同意が得られない場合も除外した。
- (2) 来院時に血圧・心拍数などのバイタルサインを測定し診察を行い、救急医が組み入れと試験への同意を取得し、初期輸液療法開始前の測定をおこなった。まずは ACUSON S2000 HELX EVOLUTION (SIEMENS) を用いて超音波での測定をおこなった。7.5MHz リニアプローベ (SIEMENS 9L4 transducer; SIEMENS) を用いて、右鎖骨の1横指頭側の位置で IJV 短軸像を描出し、呼気相において保存ボタンを押す前3秒間の動画を記録した。頸静脈断面積の心拍変動は保存した動画で解析した。超音波装置に内蔵された Speckle tracking 機能により、はじめに手動で血管壁を指定すると、心拍に伴う血管壁の動きが自動追跡され、面積も自動解析された。先行研究(4)と同様に、IJV の面積の最大値(IJVmax)と最小値(IJVmin)を測定し、 $IJV\_cardiac\ collapse\ index = (IJVmax - IJVmin) / IJVmax * 100$  として算出し評価した。続いて 3.0MHz コンベックスプローベ (SIEMENS 6C1 HD transducer; SIEMENS) を用いて、肝静脈合流部の2cm尾側で呼吸性変動による IVC 径の最大値(IVCmax)と最小値 (IVCmin) を測定した。

IVC respiratory collapse index は  $\text{IVC respiratory collapse index} = (\text{IVCmax} - \text{IVCmin}) / \text{IVCmax} * 100$  として算出し評価した。次に、非侵襲的で検者間誤差のない心拍出量の評価として ClearSight (Edwards Lifesciences, CA, USA) を使用して一回心拍出量 (stroke volume: SV)、一回心拍出量変動係数 (stroke volume variation: SVV) を測定した。測定時間短縮のため、ClearSight における初期入力値を年齢 30 歳、男性、身長 170cm、体重 60kg、体表面積 (body surface area: BSA)  $1.65\text{m}^2$  で予め入力し統一した。各種測定終了後に細胞外液 500mL の急速投与を行い、輸液終了後にもう一度バイタルサインと ClearSight での SV, SVV, CO の測定を行った。

- (3) まず、輸液反応性の有無と IJV cardiac collapse index、IVC respiratory collapse index、SVV との相関を評価した。輸液反応性は輸液前後における SV の 15% 以上の上昇と定義し、患者を輸液反応の有無で 2 群に分け評価した。大動脈コンプライアンスが年齢に比例し、大動脈容積は BSA に比例することから、SV 測定値を年齢で補正した値 ( $\text{cSV}_{\text{age}} = \text{SV} / (\text{age} / 30)$ ) や、BSA で補正した値 ( $\text{cSV}_{\text{BSA}} = \text{SV} * (\text{BSA} / 1.65)$ )、年齢と BSA で補正した値 ( $\text{cSV}_{\text{age, BSA}} = \text{SV} * (\text{BSA} / 1.65) / (\text{age} / 30)$ ) を補正 SV 値として用いた。最後に、IVJ cardiac collapse index、IVC respiratory collapse index、ClearSight において測定不能であった患者割合を評価した。
- (4) 2 群間の連続変数の比較は t 検定で、カテゴリ変数は  $\chi^2$  二乗検定で評価した。  $p < 0.05$  を統計学的有意水準とした。すべての解析は R (version 3.6.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した。

#### 4. 研究成果

- (1) 研究期間中に救急外来を受診し救急科が初期診療した全 5623 名の患者のうち、148 名が組み入れられた。そのうち画像データが保存されていなかった 13 名と、ClearSight での測定ができなかった 30 名を除外した 105 名が解析対象となった。患者の基本特性を表 1 に示す。各項目で非反応群と反応群で差は認めなかった。

表 1 患者基本特性

	輸液反応性あり	輸液反応性なし	p
n	39	66	
年齢, 歳	74.6 (14.3)	74.1 (15.9)	0.866
男性 n (%)	25 (64.1)	32 (48.5)	0.177
身長, cm	158.6 (9.3)	158.2 (10.4)	0.879
体重, kg	54.6 (9.9)	55.0 (12.8)	0.884
体表面積, $\text{m}^2$	1.50 (0.17)	1.51 (0.19)	0.866
診断			0.151
血管内水分量減少			
脱水	19 (48.7)	27 (40.9)	

血液分布異常	消化管出血	1 (2.6)	1 (1.5)
	外傷	1 (2.6)	1 (1.5)
	敗血症	11 (28.2)	33 (50.0)
	アナフィラキシー	1 (2.6)	2 (3.0)
	失神	6 (15.4)	2 (3.0)

データは平均値（標準偏差）で表記した。

- (2) 各種測定項目を輸液反応性の有無で比較した結果を表 2 に示す。輸液前後の各種バイタルサインは両群で差を認めなかった。輸液前の SV は反応群の方が小さく、輸液前の SVV は反応群の方が大きかった。IJV cardiac collapse index と IVC respiratory collapse index は両群で差を認めなかった。

表 2 輸液反応性の有無での各種測定値の比較

	輸液反応性あり	輸液反応性なし	p
<b>n</b>	39	66	
<b>バイタルサイン</b>			
輸液前 収縮期血圧, mmHg	133.0 (34.8)	135.2 (31.1)	0.747
輸液前 拡張期血圧, mmHg	79.0 (18.6)	77.2 (25.1)	0.709
輸液前 平均動脈圧, mmHg	97.0 (22.4)	96.5 (25.4)	0.928
輸液前 心拍数, bpm	94.7 (21.1)	95.3 (21.5)	0.891
輸液後 収縮期血圧, mmHg	135.2 (25.4)	136.9 (28.5)	0.76
輸液後 拡張期血圧, mmHg	78.5 (16.3)	76.4 (17.1)	0.548
輸液後 脈圧, mmHg	56.7 (16.3)	60.5 (22.0)	0.359
輸液後 心拍数, bpm	85.0 (14.5)	85.6 (19.3)	0.877
<b>ClearSight</b>			
輸液前 SV, ml	85.7 (29.3)	106.4 (34.1)	0.002*
cSV <sub>age</sub>	36.0 (15.1)	44.4 (16.0)	0.01*
cSV <sub>BSA</sub>	74.0 (28.7)	93.1 (30.7)	0.007*
cSV <sub>age, BSA</sub>	31.3 (16.4)	38.9 (15.1)	0.037*
輸液前 SVV, %	15.6 (9.3)	12.5 (5.0)	0.026*
<b>IJV</b>			
IJVmax, cm <sup>2</sup>	0.92 (0.67)	0.90 (0.62)	0.927
IJVmin, cm <sup>2</sup>	0.81 (0.63)	0.76 (0.61)	0.68
IJV cardiac collapse index, %	13.6 (11.0)	16.8 (14.9)	0.24
<b>IVC</b>			
IVCmax, cm	10.68 (4.84)	11.67 (5.10)	0.369

IVCmin, cm	6.43 (4.66)	7.52 (5.13)	0.319
IVC respiratory collapse index, %	45.6 (27.6)	41.8 (27.5)	0.535

データは平均値（標準偏差）で表記した。\*:  $p < 0.05$ .

- (3) 今回の SV 測定値と IJV cardiac collapse index は相関していなかったが ( $r=0.14$ ,  $p=0.131$ )、各種補正值とは  $cSV_{age}$  ( $r=0.25$ ,  $p=0.01$ )、 $cSV_{BSA}$  ( $r=0.33$ ,  $p=0.002$ )、 $cSV_{age, BSA}$  ( $r=0.35$ ,  $p=0.001$ ) と相関があった。また、男性のみに絞って解析を行ったところ、IVJ cardiac collapse index と補正 SV 値との相関は、 $cSV_{age}$  ( $r=0.41$ ,  $p=0.002$ )、 $cSV_{BSA}$  ( $r=0.40$ ,  $p=0.005$ )、 $cSV_{age, BSA}$  ( $r=0.43$ ,  $p=0.002$ ) とより強かった。
- (4) 各種測定方法における測定不能例は、IVJ で 3 名 (2.2%)、IVC で 23 名 (17.0%)、ClearSight で 30 名 (22.2%) であった。IVJ が測定不能であった 3 名では IJV が高度に虚脱しており、これらの患者は IVC もしくは ClearSight での測定もできていなかった。
- (5) IJV cardiac collapse index は輸液反応性の指標とはならなかったが、補正 SV 値との相関があった。一方で、IVJ 心拍変動は救急外来でも簡便かつ安定して評価可能であり、臨床現場での実用性が確認できた。IVJ の心拍変動解析の技術は簡便で非侵襲的な SV 評価や持続モニタリングに応用できる可能性があるかもしれない。今後は患者集団を絞ったうえでの評価や、他の様々な指標との比較など、さらなる検討を重ねることで、IVJ 心拍変動の臨床的意義を確立していきたい。

#### <引用文献>

1. K. Qian, T. Ando, K. Nakamura, H. Liao, E. Kobayashi, N. Yahagi and I. Sakuma: Ultrasound imaging method for internal jugular vein measurement and estimation of circulating blood volume. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 9(2):231-9, 2014.
2. K. Nakamura, M. Tomida, T. Ando, K. Sen, R. Inokuchi, E. Kobayashi, S. Nakajima, I. Sakuma and N. Yahagi: Cardiac variation of inferior vena cava: new concept in the evaluation of intravascular blood volume. *J Med Ultrasonics* 40(3):205-9, 2013.
3. T. Sonoo, K. Nakamura, T. Ando, K. Sen, A. Maeda, E. Kobayashi, I. Sakuma, K. Doi, S. Nakajima and N. Yahagi: Prospective analysis of cardiac collapsibility of inferior vena cava using ultrasonography. *J Crit Care* 30(5):945-8, 2015.
4. K. Nakamura, K. Qian, T. Ando, R. Inokuchi, K. Doi, E. Kobayashi, I. Sakuma, S. Nakajima and N. Yahagi: Cardiac Variation of Internal Jugular Vein for the Evaluation of Hemodynamics. *Ultrasound Med Biol* 42(8):1764-70, 2016.
5. K. Tokunaga, K. Nakamura, R. Inokuchi, N. Hayase, R. Terada, Y. Tomioka, T. Ikeda, E. Kobayashi, H. Okazaki, I. Sakuma, K. Doi and N. Morimura: Cardiac Variation of Internal Jugular Vein as a Marker of Volume Change in Hemorrhagic Shock. *Shock* 54(6):717-722, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Nakano Hidehiko, Mochizuki Masaki, Naraba Hiromu, Takahashi Yuji, Sonoo Tomohiro, Hashimoto Hideki, Nakamura Kensuke
2. 発表標題 Volume status assessment with cardiac variation of internal jugular vein
3. 学会等名 ESICM2020 (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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