

平成 22 年 6 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2009

課題番号：20592117

研究課題名（和文）重症くも膜下出血患者の予後改善を目的とした循環動態の調節方法

研究課題名（英文）Analysis of cardiopulmonary function after subarachnoid hemorrhage

研究代表者

磯谷 栄二（ISOTANI EIJI）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90251529

研究成果の概要(和文):【目的】我々はくも膜下出血後の患者に連続心拍出量測定装置 PiCCO plus を使った循環管理をおこなう多施設共同研究を始めている。本研究の目的は、くも膜下出血後の循環動態の特徴を把握することと、心不全・肺水腫といった合併症を併発することなく十分な心拍出量を得るための指標を確立することにある。【方法】くも膜下出血術後早期に上大静脈への中心静脈カテーテルを挿入し、上腕動脈から 4Fr 8cm の PiCCO カテーテルを挿入した。連続心拍出量測定による Output, afterload, contraction の各項目と熱希釈法を用いた volume management, lung の各項目を連日測定した。【結果】現在までに 77 例が登録され、62 例の解析を終了した。Hunt & Kosnik Grade V で血管内手術を受けた症例で、心拍出量が低下し末梢血管抵抗が高いといった、afterload mismatch の状態を呈した症例がみられた。これらの症例以外は、全例 output, afterload, contraction といった左心機能は正常であった。熱希釈法によって計測される volume management, lung の項目においては、くも膜下出血の特徴的な循環動態が観察された。心臓拡張末期容量や胸腔内血液量は正常上限を超えるものが多く、肺血管外水分量は 11mg/kg 以上と肺水腫の状態であった。肺血管透過性係数は正常範囲内にあり、hydrostatic pulmonary edema の状態にあった。【結論】現在進行中の多施設共同研究の preliminary report を報告した。今回多施設共同研究に登録された症例の多くは、十分な前負荷と正常範囲内の心拍出量といった理想的な管理がなされていた。今後は心不全・肺水腫を合併することなく、十分な心拍出量を獲得するための心臓拡張末期容量や胸腔内血液量さらには肺血管外水分量の cut-off 値の算出することで、くも膜下出血後の新たな循環動態の指標を作成する予定である。

研究成果の概要(英文): *Objectives:* Volume management is crucial in intensive care, however, in some patients it is very hard to achieve optimal water balance. Subarachnoid hemorrhage (SAH) patient is a representative example. Cardiopulmonary complications are common after SAH: neurogenic pulmonary edema, cardiac failure, and

so on. We have started the multicenter controlled trial about cardiopulmonary function after SAH. In this study we will present the effects of PiCCO plus monitoring after SAH. *Methods:* We analyzed the cardiopulmonary functions of 62 patients monitored by PiCCO plus during two weeks after SAH. *Results:* Output, contractility and afterload were essentially normal after SAH. Intrathoracic blood volume was slightly elevated and this fluid redistribution causes hydrostatic fluid retention in lung tissues on PiCCO monitoring after SAH. *Conclusions:* Persistent catecholamine release and the different sensitivity of blood vessels to catecholamine cause the blood volume redistribution and hydrostatic pulmonary edema. The cardiac preload due to catecholamine release leads to BNP release resulted in natriuresis. This is the underlying mechanism of so-called cerebral salt wasting syndrome.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：subarachnoid hemorrhage, pulmonary edema, triple H therapy, cerebral vasospasm, extravasucular lung water index

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血は集中治療室での循環管理が困難な疾患の一つであり、心不全や肺水腫の発症によって治療方針の変更を余儀なくされ、結果的に症候性脳血管攣縮が多発することで、転帰不良となる症例も少なからず存在する。くも膜下出血直後に catecholamine surge による急性肺水腫が併発することは神経原性肺水腫としてよく知られている。Weir は剖検例の 74% に肺水腫に合致する病理学的な変化がみられ、臨床的にも 31% の患者で肺水腫の臨床所見

を呈したと報告している。神経原性肺水腫の病態生理は未だに解明されてはいないが、交感神経系の興奮を介する病態であることが示唆されている。

くも膜下出血後には約 20～30% の患者で症候性脳血管攣縮が出現し、くも膜下出血による死亡(7%)ないし恒久的機能障害(7%)の主たる原因となっている。1976年に Kosnik and Hunt は、7例の symptomatic vasospasm の患者に対して膠質液とフェニレフリンの投与で induced hypervolemia and hypertension を行ったところ、神経学的脱落徴候が回復したと報告した。1982年に Wood によって hemodilution の効果が論じられ、同年 Kassel のグループが triple H therapy

(hypervolemia, hypertension, hemodilution) によって 58 例中 47 例で symptomatic vasospasm による症状の回復がみられたと報告した。以来今日に至るまで early surgery と triple H therapy は、くも膜下出血に対する代表的な management protocol と位置付けられてきた。

2. 研究の目的

近年集中治療領域で導入された Pulsion 社の連続心拍出量測定装置 PiCCO plus は、脳神経外科領域の術後管理にも有用であるといった報告が散見される^{2,11,16}。PiCCO plus の最大の特徴は、経動脈的熱希釈法による胸腔内血液量の算出と肺血管外水分量の測定および肺血管透過性係数の算出にある。

2008 年 10 月以降、我々はくも膜下出血の術後に PiCCO plus モニタリングをおこなうことで、循環動態の管理をおこなう多施設共同研究を始めている。本研究では、くも膜下出血後の循環管理における新たな指標を設けることと、triple H therapy に代わる evidence に基づく新たな循環管理の方法を提唱することを目的とする。

3. 研究の方法

くも膜下出血術後に、上大静脈に中心静脈カテーテルを留置し、上腕動脈ないしは大腿動脈に PiCCO plus カテーテルを挿入して、連続心拍出量監視装置 PiCCO plus を設置し、contractility・output・afterload・volume management・lung の各項目について連日測定を行う。PiCCO plus の特徴としては、胸腔内血液量の算出と肺血管外水分量の測定および肺血管透過性係数の算出が可能な点にある。施設間での手術方法の差異や術後管理については特に制限を設けないが、個々の患者についての基礎情報(重症度・手術法・triple H therapy の有無・肺水腫の発生の有無等)をデータシートに記載する。集積したデータはデータベース化し、各施設が任意の方法で解析を行う。本多施設共同研究は、目標症例を 200 例とし、各施設の倫理委員会での承認のもとに施行される。

4. 研究成果

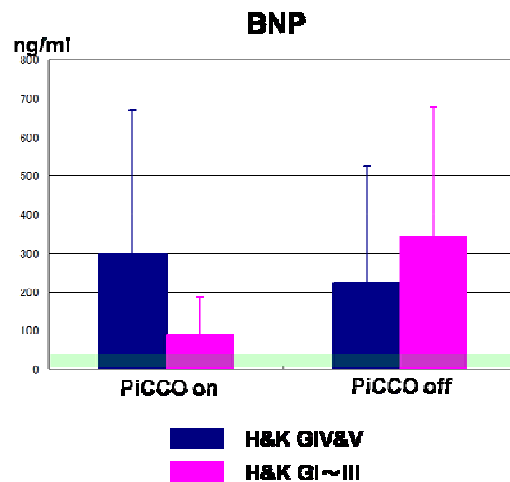
現在までに 77 例登録され、62 例についての解析を行った。軽症例は 20 例、重症例は 42 例であった。症候性脳血管攣縮は 12 例(19%)、肺水腫発症例は 11 例(18%)で、転機良好例は 20 例(32%)であった(表 1)。

表 1. Patients profile

62 SAH Patients (H&K G I ~ V)									
Age: 22~85 (62±13)									
Gender: Male 23, Female 39									
Cardiac failure or Pulmonary edema 11(18%)									
Triple H 18(29%), Coiling 9(15%), Clipping 52(84%)									
H&K Grade:	Fisher Group:	Aneurysm Site:	Vasospasm:	GOS:					
I	0	1	0	AC	19	DIND(+)	12	GR	11
II	12	2	3	IC	17	DIND(-)	50	MD	9
III	8	3	37	MC	19			SD	16
IV	17	4	22	VA/BA	7			VS	4
V	25							D	4
								UK	18

BNP 値は経過を通じて高値を示したが(図 2)、血管内治療群・triple H therapy 施行群・肺水腫発症群で有意に高かった。

図 1. BNP levels after SAH



Hunt & Kosnik Grade V で血管内手術を受けた症例で、心拍出量が低下し末梢血管抵抗が高いといった、afterload mismatch の状態を呈した症例がみられた。これらの症例以外では、Contractility・output・afterload といった左心系の機能では正常範囲で推移した(図 3)。胸腔内血液量係数は 1100ml/m²(図 4)、肺血管外水分量は

11ml/kg と正常範囲を若干超えるレベルで推移したが、肺血管透過性係数については正常範囲内であった(図5)

図 2. PiCCO plus monitoring: output, contractility, afterload

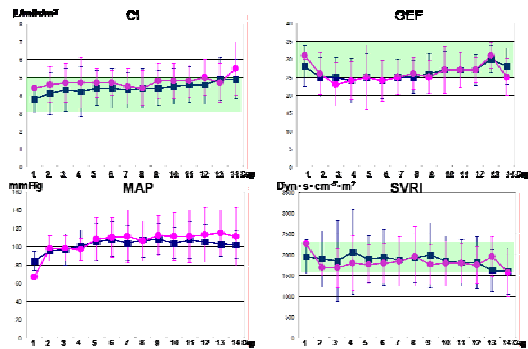


図 3. PiCCO plus monitoring: volume management

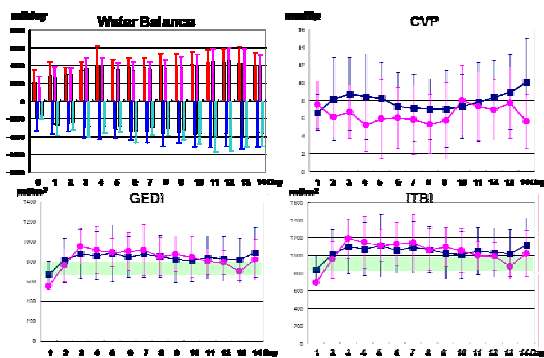
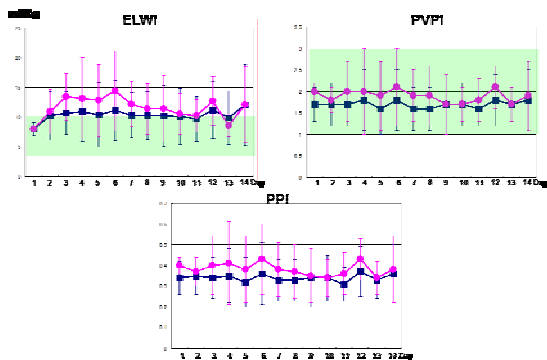


図 4. PiCCO plus monitoring: Lung



Triple H therapy によって胸腔内血液量係数や肺血管外水分量が変化することはなかったが、経過中に SIRS を合併した症例では肺血管透過性係数の上昇と肺血管外水分量の増加がみられた。症候性脳血管攣縮の症例では、さらなる volume の負荷をすること

なく、末梢血管抵抗を高めることで hypertensive にする治療が行われていた。現時点では、胸腔内血液量係数は 1000 ~ 1200ml / m² に保ち、肺血管外水分量が 12 ml / kg 以下で維持できるように管理することで、肺水腫を合併することなく脳血管攣縮の発生を最小限に抑えることが可能と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態と PiCCO plus によるモニタリング。Neurosurg Emerg、査読有、13(2):174-181,2008.

磯谷栄二、佐藤洋平、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態の解析に関する多施設共同研究 preliminary report。脳血管攣縮 vol.26、査読有、in press 2010.

磯谷栄二、佐藤洋平、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態神経原性肺水腫から脳性塩喪失症候群まで。日本集中治療医学会雑誌、査読有、in press 2010.

[学会発表](計15件)

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態と PiCCO plus による monitoring. シンポジウム4、重症くも膜下出血における循環動態管理、第13回脳神経外科救急学会、品川プリンスホテル、2008年1月19日。

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後のウサギ肺動脈における内皮細胞機能障害と循環動態。ミニシンポジウム7 くも膜下 / 脳内出血と集中治療、第35回日本集中治療医学会学術集会、京王プラザホテル、2008年2月15日。

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態に影響を及ぼす因子の解析。第35回日本集中治療医学会学術集会、京王プラザホテル、2008年2月14日。

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。PiCCO plusによるくも膜下出血後の循環動態のモニタリング。第35回日本集中治療医学会学術集会、京王プラザホテル、2008年2月14日。

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態の特徴とPiCCO plusによるモニタリング。第33回日本脳卒中学会総会、国立京都国際会館、2008年3月20日。

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態の検討。第36回日本救急医学会総会、ロイトン札幌、2008年10月13日。

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態とPiCCO plusによるモニタリング。第36回日本集中治療医学会、大阪国際会議場、2009年2月27日。

磯谷栄二、佐藤洋平、久保田叔宏、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態の解析。第34回日本脳卒中学会総会、島根県民会館、2009年3月21日。

Isotani E, Otomo Y, Ohno K. Alteration of cardiopulmonary function after subarachnoid hemorrhage. 29th International Symposium on Intensive care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, March 24th, 2009.

磯谷栄二。教育講演指定発言。スパズムシンポジウム、島根県民会館、2009年3月20日。

磯谷栄二。シンポジウム2「医療周辺技術の進歩と臨床応用の最前線」、くも膜下出血後の循環動態の解析。第12回日本臨床救急医学会、大阪国際会議場、2009年6月12日。

磯谷栄二。シンポジウム「肺水腫の病態と治療」、くも膜下出血後の循環動態の解析。呼吸療法医学会。滝の湯ホテル、2009年7月10日。

磯谷栄二。くも膜下出血後の循環動態の解析に関する多施設共同研究 preliminary report。第15回脳神経外科救急学会。慈恵医科大学。2010年2月26日。

磯谷栄二、大野喜久郎、大友康裕。くも膜下出血後の循環動態 神経原性肺水腫から脳性塩喪失症候群まで。第37回日本集中治療医学会学術集会。リーガロイヤル広島。2010年3月5日。

磯谷栄二。くも膜下出血後の循環動態の解析に関する多施設共同研究 preliminary report。第26回スパズムシンポジウム。岩手県民会館。2010年4月15日。

〔図書〕(計0件)
〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

磯谷 栄二 (ISOTANI EIJI)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90251529

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

()

研究者番号：