

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592361

研究課題名(和文) 組織スペクトロメトリーによる非侵襲的酸素需給バランスの評価

研究課題名(英文) Non-invasive assessment of oxygen supply-demand balance with tissue spectroscopy.

研究代表者

小竹 良文 (KOTAKE, Yoshifumi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70195733

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)：本研究では以下の3点を明らかにし得た。
(1)パルスオキシメーター技術を応用した非侵襲的連続的ヘモグロビン濃度測定装置の臨床応用可能性を検証した。結果として誤差が臨床的に許容しうる範囲を上回った。(2)心拍出量を規定する因子の一つである前負荷は中心静脈圧よりも動脈圧由来の心拍出量の呼吸性変動とよく相関した。(3)近赤外線スペクトロフォトメトリーで得られる筋組織酸素飽和度と全身レベルでの酸素需給バランスを評価する指標である混合静脈血酸素飽和度との間に弱い相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：This project achieved following three major goals.
First, we evaluated the accuracy and feasibility of non-invasive, continuous monitoring of hemoglobin concentration based on pulseoximetric technology. We found the accuracy of such device failed to achieve required accuracy for immediate clinical application. Second, we compared central venous pressure (CVP) and respiratory variation of stroke volume (SVV) as an estimate of ventricular preload. We found SVV is closely correlated with ventricular preload than CVP. Third, we evaluated the relationship between mixed venous saturation and tissue oxygen saturation at the thenar muscle. We found weak linear correlation between these two parameters.

研究分野：麻酔科学、集中治療医学

キーワード：多波長パルスオキシメトリー 近赤外線組織スペクトロスコピー 脈波 酸素需給バランス

1. 研究開始当初の背景

手術患者を含めた重症患者の治療に当たっては組織における酸素の需要-供給バランスの維持が重要な意義を持つ。また、これらの患者においては病態が急速に変動することがしばしばあり、連続的なモニタリングが必須である。さらに理想的には低侵襲かつ経済的であることが望ましい。酸素供給量を評価するためにはヘモグロビン濃度、酸素飽和度および心拍出量の定量が必要である。また酸素需給バランスを評価する手段としては静脈血酸素飽和度測定が広く用いられている。従来、ヘモグロビン濃度測定には採血による検体検査が、心拍出量および静脈血酸素飽和度をモニタする手段として、肺動脈カテーテルが用いられてきた。但し、いずれも侵襲的な手段であり、特に肺動脈カテーテルは侵襲度が高く、合併症発生のリスクが高いため、その使用は心臓外科手術など高リスク症例に限定される。従って低侵襲でより広い対象に適用可能なヘモグロビン濃度、心拍出量および静脈血酸素飽和度測定の手段の開発が望まれる。

2. 研究の目的

(1)従来パルスオキシメーターでは2波長の吸光度変化から動脈血中のヘモグロビン酸素飽和度を測定している。理論的には同装置の測定波長数を増加させることによって組織中のヘモグロビン濃度を定量することが可能である。本研究では日本光電工業株式会社との共同研究で開発した多波長パルスオキシメーターの精度を検証することを目的とした。

(2) 酸素供給量を規定する因子の一つである心拍出量を低侵襲下に連続測定する技術はすでに臨床応用されているが、心拍出量を規定する因子の一つである前負荷については心エコーあるいは肺動脈カテーテルによって得られる拡張末期容量を用いた評価が望ましいが、それぞれ、非連続、精度が操作者に依存する、および侵襲的であるといった短所を有する。これらの点から全く非侵襲的とは言えないものの中心静脈圧(CVP)あるいは動脈圧波形から拡張末期容量が推定しうれば、本研究の目的に一致するといえる。本研究では肺動脈カテーテルを用いて測定した拡張末期容量とCVP、動脈圧波形の関係を明らかにし、前負荷の指標である拡張末期容量をより低侵襲な手段によって得られる指標で推定しうるかどうかを検証する。

(3) 循環管理の目的は組織が必要とする酸素を供給することであり、酸素供給量が適切であるのみならず、適正な酸素需給バランスが維持されていることが重要である。酸素需給バランスの評価指標としては静脈血酸素飽和度が広く用いられているが、本法では肺動脈カテーテルあるいは中心静脈カテーテルの挿入を必要とし、侵襲度が高い。局所酸素飽和度(rSO_2)は本来脳組織の酸素飽和度を測定するために開発された機器であり、頭蓋

骨を透過しうる近赤外光を用いて組織の酸素飽和度を評価している。同装置を筋肉に装着することによって筋組織の静脈血酸素飽和度が推定できるとの報告があり、この方法を応用することによって筋組織のみならず全身レベルの酸素需給バランスが評価できる可能性がある。本研究では筋組織における rSO_2 をもって酸素需給バランスの指標である静脈血酸素飽和度を非侵襲的に推定しうるかどうかを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)倫理委員会の承認の下、術中輸血を必要とする可能性の高い症例および術中出血のため輸血を必要とした症例計83症例に対して多波長パルスオキシメーターを装着し、ヘモグロビン濃度を経皮的に測定した。臨床的判断に基づいて行われた血液ガス分析(ABL725、ラジオメーター)によって得られたヘモグロビン濃度を対照として経皮的測定との誤差を評価した。誤差の評価としてはBland-Altman法およびerror-grid analysisを用いた。

(2)倫理委員会の承認の下、生体腎移植を受ける患者31名を対象とし、肺動脈カテーテルおよび動脈圧波形解析法による心拍出量モニタ(FloTrac/Vigileo)を用いて右室拡張末期容量(RVEDVI)、CVPおよび一回心拍出量の呼吸性変動(SVV)を連続的に測定した。手術中のデータを30分毎に記録し、RVEDVIとCVP、SVVの関係を曲線回帰し、回帰曲線の回帰係数を適合性の指標として用いた。さらに各指標の循環血液量減少時の拡張末期容量低下を検出する能力を検証するためにRVEDVI $<120\text{ml/m}^2$ におけるCVPおよびSVVの閾値をROC分析で検討した。

(3)開腹下に消化管悪性腫瘍根治術を受ける患者14症例を対象としてScvO₂および母指球部における rSO_2 を連続測定した。中心静脈酸素飽和度(ScvO₂)は内頸静脈からカテーテルを挿入し、先端部を上大静脈と右房の接合部より中枢側に留置した。 rSO_2 のセンサーは母指球部に貼付した。両者の相関をPearsonの相関係数で評価すると共に、適正な酸素需給バランスの下限とされているScvO₂ $<75\%$ に関する rSO_2 の閾値をROC曲線によって評価した。

4. 研究成果

(1) 83症例に対し、計408回の血液ガス分析が行われた。うち、ヘモグロビン濃度が9g/dl以下であったものが106回あった。すべての測定におけるbias±precisionは $-0.1 \pm 1.37\text{g/dl}$ であり、ヘモグロビン濃度が9g/dl以下であった場合のbias±precisionは $1.0 \pm 1.19\text{g/dl}$ であった。輸血を行った症例は49例あり、これらの症例における測定開始時、輸血開始前、輸血終了時でのbias±precisionは、それぞれ $0.1 \pm 1.17\text{g/dl}$ 、 $0.8 \pm 1.40\text{g/dl}$ 、 $-0.2 \pm 1.51\text{g/dl}$ であった。多波長パルスオキシメーターによる非侵襲的ヘモグロビン測定では、低ヘモグロビン領域でのbiasの増加を

認めたと、precision は改善した。また両者の相関を error grid analysis の手法で解析した結果を図 1 上パネルに示した。

測定値の 77% が図 1 中白色でしめされる許容範囲に位置したが、17% のデータが誤った臨床判断を生じうるリスクが中程度と評価される (図 1 中グレー) 範囲に位置することが明らかとなった。これらの結果からはさらなるアルゴリズムの改良が期待されるが、低ヘモグロビン領域での bias を認識した上での臨床使用は可能であると評価した。また図 1 下パネルに示したように脈動成分が小さい領域において測定誤差が増加することが明らかとなった。

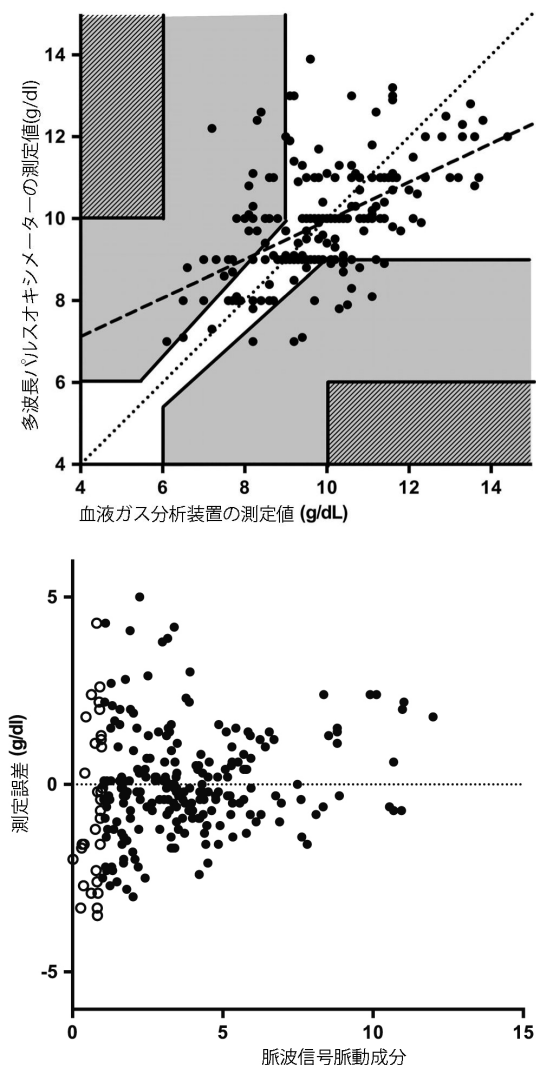


図 1. (上) 多波長パルスオキシメーター測定精度に関する error grid analysis. (下) 多波長パルスオキシメーターにおける脈動成分と測定誤差の関係

(2) RVEDVI に対する CVP と SVV の関係を図 2 に示した。

図 2 上パネルに示したように CVP と RVEDVI の関係は弱い正の相関を示したが、回帰係数は 0.19 であり、CVP によって RVEDVI を正確に推定することは困難であると考えられた。肺動脈拡張期圧と RVEDVI

の関係は典型的な右室コンプライアンス曲線の形状と類似しており、回帰係数も 0.33 と CVP と比較して良好な関係性が示されたが、測定に肺動脈カテーテルを要することから本研究の目的とは一致しない点が欠点として挙げられた。一方、RVEDVI に対する SVV の回帰曲線は図 2 下パネルに示したように双曲線型を呈した。その回帰係数は 0.48 であり、ROC 分析による RVEDVI < 120 ml/m² の曲線下面積はそれぞれ 0.58, 0.64, 0.86 であった。腎移植患者において SVV は CVP と比較して RVEDVI と高い相関を示した。循環血液量減少の検出についても SVV は高い検出力を示した。

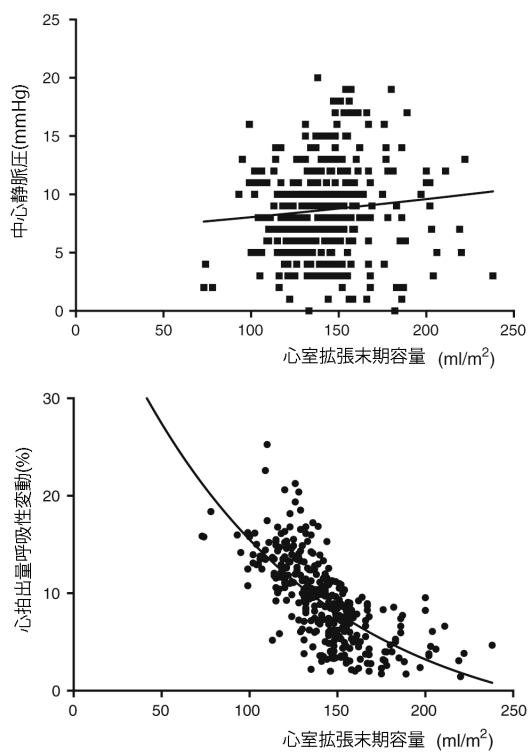


図 2. 右室拡張末期容量と中心静脈圧、動脈圧由来の心拍出量の呼吸性変動の関係

(3) 筋組織酸素飽和度と対象となった 14 症例のうち、9 症例において ScvO₂ と rSO₂ に間に臨床的に意義のある相関関係が認められ、これらの患者から得られたすべての data における相関係数は 0.48 であった (図 3 上パネル)。統計学的には有意であるものの臨床的には意義の少ない相関関係が認められた症例が 3 症例、統計学的に相関関係が認められなかった症例が 2 症例であった。ScvO₂ < 75% を非侵襲的に推定する rSO₂ の閾値としては rSO₂ < 69% を用いるのが適切であることが明らかになった。この閾値を用いた場合の感度、特異度はそれぞれ 38%、91% であった (図 3 下パネル)。

ScvO₂ と rSO₂ の相関は症例毎に大きなばらつきがあり、有意な相関関係が認められたのは 65% の症例にとどまった。rSO₂ による酸素需給バランス破綻の評価は良好な特異度を示し

たが、感度が低値であった。これらの結果から酸素需給バランスの連続的かつ非侵襲的評価法としての rSO_2 の使用には更なる改善が必要であると結論した。

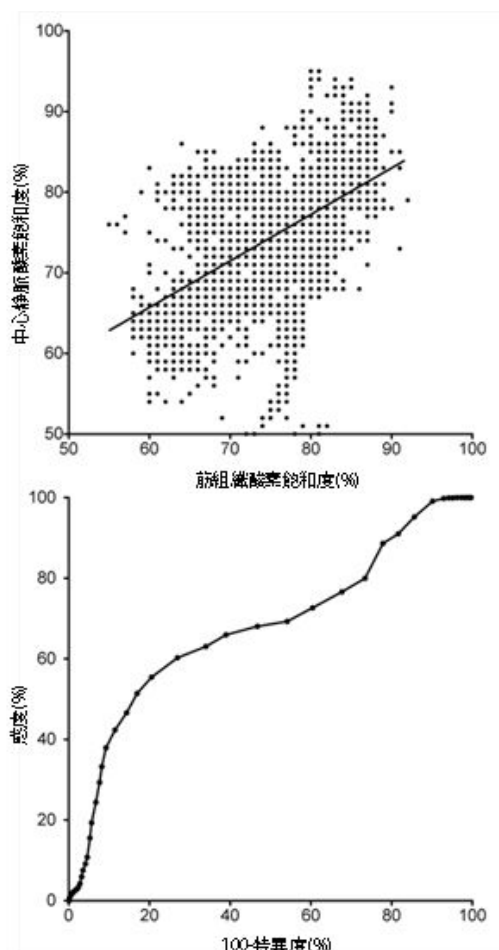


図 3. 筋組織酸素飽和度と中心静脈酸素飽和度の相関関係および $ScvO_2 < 75\%$ に関する ROC 曲線

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 2 件)

Toyoda D, Fukuda M, Iwasaki R, Terada T, Sato N, Ochiai R, Kotake Y. The comparison between stroke volume variation and filling pressure as an estimate of right ventricular preload in patients undergoing renal transplantation. J Anesth 査読あり 29; 2015:40-6
10.1007/s00540-014-1870-2

Toyoda D, Yasumura R, Fukuda M, Ochiai R, Kotake Y. Evaluation of total-hemoglobinometer during anesthesia. J Anesth 査読あり 28:2014;463-6
10.1007/s00540-013-1730-5

〔学会発表〕(計 3 件)

Fukuda M, Iwasaki R, Toyoda D, Ochiai R, Kotake Y. Difference of plethysmographic waveform characteristics between finger and forehead sensor of pulse oximeter. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, San Francisco, USA, 2013.10.13.

Fukuda M, Iwasaki R, Toyoda D, Kotake Y, Ochiai R. The relationship between plethysmographic waveform variation and stroke volume and its variation. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, Washington DC, USA, 2012.10.14.

Kotake Y, Fukuda M, Toyoda D, Iwasaki R, Ochiai R. The relationship between tissue oxygenation measured with near-infrared spectrophotometry and central venous oxygen saturation in patients undergoing elective gastrointestinal surgery. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, Washington DC, USA, 2012.10.13.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
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
小竹良文 (KOTAKE, Yoshifumi)
東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70195733

(2)研究分担者
落合亮一 (OCHIAI, Ryoichi)
東邦大学・医学部・教授

研究者番号： 70146695
(平成 26 年 1 月より研究分担者)
(3)連携研究者
()

研究者番号：