

令和 5 年 4 月 28 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16400

研究課題名（和文）心臓血管外科における脳自動調整能モニタリングを指標とした循環管理の有用性について

研究課題名（英文）Hemodynamics management using cerebral autoregulation monitoring in patients undergoing cardiovascular surgery

研究代表者

堀 大治郎 (Hori, Daijiro)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90742461

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）：心臓大血管手術を行う際に十分な血流を重要臓器に届ける「至適血圧」の評価法は未だに確立されていない。当研究では患者個々における至適血圧を脳の血流と血圧の変動から評価し、それを規定する因子とそれに基づいた周術期血圧管理の有用性について検討した。至適血圧は血管硬度や機能と関連しており、血管が硬く機能が低下している患者においては至適血圧は高かった。また至適血圧範囲を下回る血圧管理では腎機能障害を引き起こす危険性が高かった。腎機能障害は生命予後に関連するが、手術前の血管機能の低下、血管硬度、そして血管炎症が腎機能障害と関連していることが分かり術前評価項目として重要な因子である事が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓大血管手術の多くは人工心肺装置を使用し、手術中心臓を停止させるなど侵襲度が高い手術となる。重要臓器への負担も多く、脳梗塞や腎機能障害、腸管不全などの合併症も散見される。これら合併症の予防策として術前の危険因子の評価、そして周術期においては重要臓器に十分な血流を確保できる血圧管理が必要である。重要臓器に十分な血流を確保できる「至適血圧」の評価法がない中、当研究では脳の血流を一定に保つ血圧管理が術後腎機能障害の発症も低減させることが証明された。また血管の硬さや血管機能、血管の炎症も術後腎機能障害と関連しており重要な評価項目であることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：An evaluation method for "optimal blood pressure", which delivers sufficient blood flow to the major organs during cardiovascular surgery, has not yet been established. In this study, we evaluated optimal blood pressure in individual patients based on changes in cerebral blood flow and blood pressure. We further examined factors associated with optimal blood pressure.

Hemodynamic management below the optimal blood pressure was associated with higher incidence of acute kidney injury after surgery. Factors associated with lower limit of optimal blood pressure included vascular stiffness and vascular function. Further, vascular stiffness and vascular function were associated with incidence of acute kidney injury after surgery. Preoperative measurement of vascular function to evaluate the risk for acute kidney injury and hemodynamic management based on optimal blood pressure may provide therapeutic approach to prevent major organ dysfunction after cardiovascular surgery.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：脳自動調整能 人工心肺 周術期管理 血管内皮機能 脈波伝播速度 至適血圧 心臓大血管手術 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

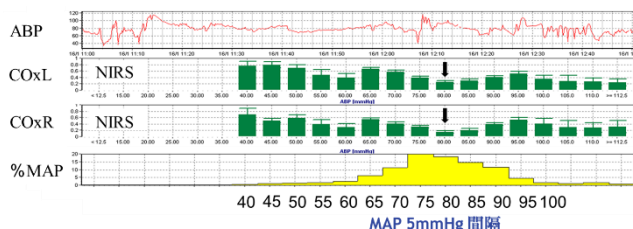
人工心肺を用いる心臓大血管科手術では低体温や定常血流など、非生理的な循環動態下で手術が行われる。術後の主要臓器障害の予防のため、主要臓器への適切な灌流維持が必要であるが、背景の異なる患者個々における至適血圧の評価法は現在のところ存在しない。心臓大血管手術周術期管理において至適血圧の評価の確立、そして至適血圧を規定する因子の検証が望まれていた。

2. 研究の目的

近赤外分光法による脳局酸素飽和度とそれに連動する体血圧の変動を記録することにより脳自動調整能曲線を描く事が可能である。当研究では脳自動調整能曲線の閾値を超えた血圧管理が術後主要臓器障害と関連するかを評価し、脳自動調整能曲線に基づく至適血圧の規定因子を検討した。

3. 研究の方法

脳自動調整能とは脳血流を維持するための生理学的現象であるが、脳自動調整能範囲内の血圧であれば脳血流も一定に保たれるため脳局所酸素飽和度は一定となる。一方、脳自動調整能の閾値を超えると血圧依存性に脳局所酸素飽和度も変化する。我々はこの現象を利用し、患者個々における脳自動調整能曲線を ICM + ソフトウェア (University of Cambridge, Cambridge, UK) を使用し記録してきた。(右図) 脳局所酸素飽和度の変動と血圧の変動の相関係数を COx (Cerebral Oxymetry Index) として表したが、脳自動調整内であれば脳局所酸素飽和度はほぼ一定であるため 0 に近づく。当研究では以前の研究の結果より COx 0.4 以上となる血圧を脳自動調整能の閾値血圧として定義した。



当研究の参加に同意を示した症例を対象とし、術前血管内皮機能評価のため FMD (Flow Mediated Dilation) 検査、血管スティフネス評価のため脈波伝播速度検査 (PWV: Pulse Wave Velocity)、さらに血管炎症マーカーである VCAM1、線維化の指標となる TGF β 1、血管内皮機能の指標となる ADMA を測定した。

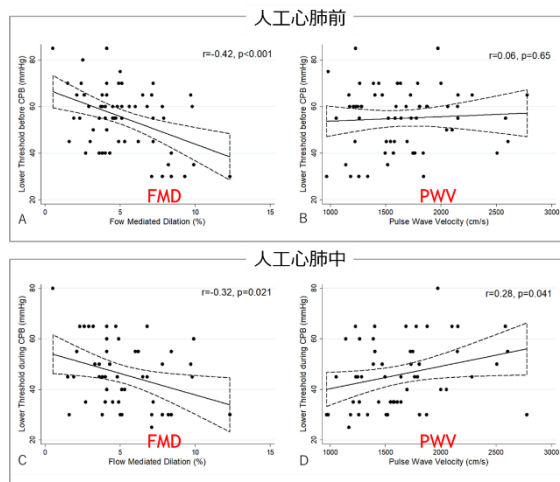
手術後の臓器障害として手術後 48 時間以内のクレアチンの変化を用いて KDIGO 基準により急性腎障害 (CSA-AKI: Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury) の診断を行った。脳自動調整能下限閾値での血圧 (LLA: Lower Limit of Autoregulation) を下回る血圧管理の度合い ($AUC < LLAP = \int | \text{至適血圧} - \text{管理されていた血圧} | \times \text{時間}$) と腎機能障害との関連性について検討した。また脳自動調整能下限値での血圧と血管機能との関連性についても検討した。

4. 研究成果

1) 2019 年 4 月から 2020 年 5 月の期間における心臓大血管手術のうち周術期脳自動調整能モニタリングを行ったのは 66 人であった。重複手術を含め 26 人 (39.4%) が胸部大動脈瘤、11 人 (16.7%) が冠動脈疾患、40 人 (60.6%) が弁膜症に対する手術を行った。人工心肺使用症例は 56 例 (84.8%) であった。平均年齢は 71 ± 6.6 歳、男女比は 49:17 であった。

2) 人工心肺使用前の脳自動調整能下限値は 55 ± 13.5 mmHg、人工心肺使用中の脳自動調整能下限値は 46 ± 13.3 mmHg であった。人工心肺前の脳自動調整能下限値と血管内皮機能検査 (FMD) に有意な関連性を認めた ($r = -0.42$, 95%CI -0.61 to -0.19 , $p < 0.001$)。人工心肺中の脳自動調整能下限値においてはカルシウム拮抗薬 (なし: 42 ± 10.6 mmHg vs. あり: 49 ± 14.3 mmHg, $p = 0.033$)、糖尿病 (なし: 44 ± 13.2 mmHg vs. あり: 55 ± 10.0 mmHg, $p = 0.024$)、FMD ($r = -0.32$, 95%CI -0.55 to -0.05 , $p = 0.021$)、脈波伝播速度 (PWV) ($r = 0.28$, 95%CI 0.012 to 0.513 , $p = 0.041$) に有意な関連性を認めた。(右図)

脳自動調整能下限値LLAと血管機能評価 (FMD, PWV)



3) 人工心肺中の脳自動調整能曲線下限値における多変量解析においては PWV が独立関連因子であった ($p = 0.023$)。

4) 人工心肺中の血圧管理において、脳自動調整能下限値を下回る血圧管理 (AUC<脳自動調整能下限値 (mmHg x hr)) は CSA-AKI 症例において有意に高かった (AKI あり : 4.55mmHg x hr, 2.62-9.44 vs. AKI なし : 1.23 mmHg x hr, 0.04-2.92, p=0.017)。

5) 2019 年 4 月から 2022 年 4 月までに行った弁膜症手術症例 40 例を対象とした解析においては術前平均 FMD $6.3 \pm 2.58\%$ 、脈波伝播速度 $1554 \pm 386.6 \text{ cm/s}$, ADMA $0.61 \pm 0.095 \mu \text{ mol/L}$, TGF $\beta 1$ $23406 \pm 7487.2 \text{ pg/ml}$, VCAM-1 $746 \pm 246.4 \text{ ng/ml}$ であった。

6) ADMA と VCAM-1 の間に正の相関関係を認めたが ($r=0.50$, $p=0.001$)、TGF $\beta 1$ とその他バイオマーカーとの間には有意な関連性は認めなかった。

7) FMD と VCAM-1 ($r=-0.42$, $p=0.007$), FMD と ADMA ($r=-0.42$, $p=0.007$) に有意な相関関係を認めたが脈波伝播速度と TGF $\beta 1$ に有意な相関関係は認めなかった。

8) ADMA, TGF $\beta 1$ 値と CSA-AKI に関連性は認めなかったが、VCAM-1 は CSA-AKI 症例において有意に高かった (No AKI: $695 \pm 247.5 \text{ ng/ml}$ vs. AKI: $879 \pm 196.2 \text{ ng/ml}$, $p=0.034$)。また CSA-AKI 症例において術前 FMD 値は有意に低く (No AKI: $6.9 \pm 2.57\%$ vs. AKI: $4.6 \pm 1.77\%$, $p=0.009$)、脈波伝播速度は有意に高かった (No AKI: $1467 \pm 296.4 \text{ cm/s}$ vs. AKI: $1784 \pm 506.7 \text{ cm/s}$, $p=0.018$)。

9) 多変量解析においては術前 FMD 値が CSA-AKI 発症の独立規定因子であった (OR 0.54, 95%CI 0.294-0.998, $p=0.049$) (下図)

	オッズ比	95%信頼区間	p
術前クレアチニン	7.23	0.586 to 89.300	0.12
術前 FMD	0.54	0.294 to 0.998	0.049
術前 PWV	1.00	0.998 to 1.000	0.6
VCAM-1	1.00	0.997 to 1.010	0.48
人工心肺時間	1.03	0.996 to 1.060	0.09

Reference

Hori D, Nomura Y, Nakano M, Akiyoshi K, Kimura N, Yamaguchi A. Relationship between endothelial function and vascular stiffness on lower limit of cerebral autoregulation in patients undergoing cardiovascular surgery. Artif Organs. 2021 Apr;45(4):382-389. doi: 10.1111/aor.13868.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Daijiro Hori, Yohei Nomura, Mitsunori Nakano, Kei Akiyoshi, Naoyuki Kimura, Atsushi Yamaguchi	4. 巻 45
2. 論文標題 Relationship between endothelial function and vascular stiffness on lower limit of cerebral autoregulation in patients undergoing cardiovascular surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 382-389
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aor.13868	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 0件）

1. 発表者名 堀 大治郎、草刈 翔、清水 寿和、木村 直行、山口 敦司
2. 発表標題 心臓大血管手術における脳自動調整能モニタリングの検討
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会
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
---------	---------