

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19592097
 研究課題名（和文）呼気分析を応用した極低侵襲心拍出量測定法の開発
 研究課題名（英文）Development of minimally invasive cardiac output estimation using expired gas analysis.
 研究代表者
 澤野 誠（SAWANO MAKOTO）
 埼玉医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：40242143

研究成果の概要（和文）：呼気ガス分析による血中一酸化炭素ヘモグロビン（COHb）濃度連続測定を応用した極低侵襲心拍出量測定法（EGA 法）を開発し、その正確性を肺動脈カテーテル熱希釈法（TD 法）と比較し検証した。肺動脈カテーテルを留置した ICU 入室患者 12 名各 2 回心拍出量を EGA 法および TD 法にて測定し一致度を Bland-Altman 法にて解析した。EGA 法と TD 法との limit of agreement は -0.26 ± 0.49 L/min、TD 法の coefficient of repeatability は 1.00 L/min で、EGA 法による心拍出量測定の正確性は TD 法と同等以上であると結論された。EGA 法は心拍出量測定における TD 法のより低侵襲な代替となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Applying carboxyhemoglobin densitometry by breath analysis to low-dose carboxyhemoglobin-dilution method, we developed a minimally invasive method for measuring cardiac output (BA). The objective of this study is to verify accuracy of BA by assessing agreement with Thermo-dilution method (TD), and to clarify whether BA can be accepted as a less invasive replacement of TD. Cardiac outputs were measured simultaneously by BA and TD in 12 ICU patients. The measurements are repeated twice in each patient with interval of 24 hours. Agreement between the measurements by two methods was statistically assessed by Bland-Altman's method. "Limits of Agreement" between cardiac output measurements by BA and TD were -0.26 ± 0.49 L/min. "Coefficient of Repeatability" for TD was ± 1.00 L/min. These results indicate that accuracy of BA is equivalent to or greater than that of TD. As a conclusion, BA may be accepted as less invasive replacement of TD in cardiac output monitoring.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

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：呼気分析・心拍出量測定

1. 研究開始当初の背景

20世紀最後の四半世紀は、社会、経済、文化、科学技術など文明のあらゆる面でパラダイムシフトとも言うべき急激な変革が進んだ時期であった。医療技術とて例外ではなく、臓器移植や悪性腫瘍の拡大手術などに代表される、侵襲は大きくとも徹底的に根治性を追及する方向から、内視鏡手術やバーチャル内視鏡などのように根治性が保たれる範囲でより低侵襲性を重視する方向へと大きく潮流が変化した。しかしそのような中で、循環動態のモニタリング技術は、完全に潮流から取り残されているといっても過言ではなく、基本的パラメータである心拍出量測定の Gold Standard は依然として侵襲の大きい肺動脈カテーテルを用いた熱希釈法である。心拍出量測定の有用性は広く認められているにも拘らず、心不全患者の予後改善に寄与しないという結論の無作為試験が近年相次いで報告されていることから、その侵襲および合併症の頻度の高さが問題となっている。

一方、呼気測定技術は、その非侵襲性から採血や内視鏡検査など侵襲を伴う臨床検査にかわる 21 世紀の検査技術として期待されている。しかし近年臨床応用のすすめられている呼気測定法の大部分は、尿素呼気試験や消化吸收機能試験のように比較的長い time span の生理現象を測定対象とするものであった。呼気測定の本質が標的物質の血液中濃度を呼気中濃度から推定することにあり、そのためには血液中と平衡にある肺胞気すなわち終末呼気採取が必要となる。したがって呼気測定にとり、循環動態のような time span が短い（1 回の呼吸サイクル時間内での変動が問題となる）生理現象の測定に応用することや、意識障害や人工呼吸管理下など協力の

得られない被験者を対象とすることは極めて困難であると考えられていた。

心拍出量測定の gold standard である肺動脈カテーテルを用いた熱希釈法（以下肺動脈カテーテル法）による管理が、重症心不全患者の予後を改善しないことを示す、複数の randomized controlled study や meta-analysis が相次いで報告されている。心拍出量が、循環不全患者の診断や治療方針の決定において有用かつ不可欠な測定項目であることに議論の余地はなく、肺動脈カテーテル法の侵襲の大きさ及び重篤な合併症の頻度の高さが、患者の予後を増悪させている最大の要因であると考えられる。このような現状に対し、近年 pulse dye densitometry 法を用いた色素希釈法、二酸化炭素再呼吸法、動脈圧波形解析法などいくつかのより低侵襲な心拍出量測定法が開発されているが、測定精度や適応可能な患者に制限があり、Gold Standard としての肺動脈カテーテル法を代替しえるものとはなっていない。

2. 研究の目的

研究代表者らは、呼気ガス分析による無侵襲・高分解能にて連続測定可能な血中一酸化炭素ヘモグロビン (COHb) 濃度測定法（以下呼気 COHb 測定法）を開発し、循環赤血球量および循環血液量測定への応用を報告してきた。この呼気 COHb 測定法を微量 CO ヘモグロビン希釈法に応用した極低侵襲心拍出量測定法（呼気心拍出量測定法）を開発した。同法は末梢静脈路の確保以外全くカテーテル類の挿入留置を必要としないなど極低侵襲である。各種病態下における呼気心拍出量測定法の正確性を肺動脈カテーテル法と比較検証し、呼気心拍出量測定法が、心拍出量測定の gold standard である肺動脈カテー

ル法により低侵襲な代替となり得るか評価することを目的とした

3. 研究の方法

埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センターICUに入室し、診療上の必要性から肺動脈カテーテルを留置した患者20名(自発呼吸10名、人工呼吸10名)を対象とした。各患者について24時間以上の間隔を以て2回心拍出量を、以下に記載した呼気心拍出量測定法及び肺動脈カテーテル法にて同時測定した。そのうち、比較検証可能なデータの得られた12名につき解析をおこなった。

呼気心拍出量測定法：20mlの自己血を採血し、抗凝固剤(ヘパリン100単位)および100%COガスとともにシリンジにて10分間振盪した。次にCOガスを空気にて置換し1分間静置後、気泡除去フィルターを透して血液のみを20mlしCO飽和自己血を作成した。CO飽和自己血を末梢静脈より投与する1分前から投与後5分にかけて、Carbolizer mBa-2000(株式会社タイヨウ製)を用いて、1方向弁つきマスクまたは人工呼吸器回路より呼気を採取し、呼気中COおよびCO₂濃度を連続測定した。このCOおよびCO₂濃度曲線より血中COHb濃度曲線を算出し、CO飽和自己血注入前および注入後5分に採血し赤外線吸光度式COヘモキシメーターABL720(Radiometer社製)を用い測定した血中COHb濃度にて校正した。校正済血中COHb濃度曲線および投与COHb量よりStewart-Hamilton法を用いて心拍出量を算出した。

肺動脈カテーテル法：熱希釈用肺動脈カテーテル(Edwards Life-science社製)を用い、中心静脈(右心房)に0.5%ブドウ糖液5mlを注入し、肺動脈内に留置した先端部の温度センサーにて血液温の変動を測定します。この肺動脈血液温変動曲線より

Stewart-Hamilton法を用いて心拍出量を算出する。3回平均値を呼気心拍出量測定法との比較に用いる。

同時測定された呼気心拍出量測定法と肺動脈カテーテル法による心拍出量測定値の比較、ならびに呼気心拍出量測定法の正確性の評価は、Bland-Altman法によりおこなった。

4. 研究成果

- (1) 呼気心拍出量測定法による心拍出量測定値(Y)と肺動脈カテーテル法による心拍出量測定値(X)の相関直線は、 $Y = 1.003X + 0.221$ 、相関係数 $R^2 = 0.982$ であった(図1)。
- (2) 呼気心拍出量測定法と肺動脈カテーテル法による心拍出量測定値の差の分布は -0.26 ± 0.25 L/min (mean \pm 2SD)、limit of agreement (差の95%信頼限界)は、 -0.75 L/min および 0.23 L/minであった(図2)。
- (3) 肺動脈カテーテル法におけるcoefficient of repeatability (平均値との差の95%信頼限界)は ± 1.00 L/minであった。

呼気心拍出量測定法と肺動脈カテーテル法による心拍出量測定値の差のlimit of agreementと、肺動脈カテーテル法におけるcoefficient of repeatabilityを比較すると、有意に前者が後者より小さく、呼気心拍出量測定法による心拍出量測定の正確性は肺動脈カテーテル法と同等以上であることが示された。

呼気心拍出量測定法における唯一の侵襲的操作は、末梢静脈路よりの20mlのCO飽和自己血の注入である。末梢静脈確保は、肺動脈カテーテルの留置と比較して、はるかに低侵襲であり、重大な合併症もほぼ皆無である。さらに、20mlのCO飽和自己血の注入に伴う

血中 COHb 濃度の上昇はピーク値 1%程度、ト
ラフ値 0.3~0.5%程度であり、血中 COHb 濃
度の中毒域値 10%と比較して低レベルであ
り、喫煙者や呼吸不全患者においても十分な
安全性は確立している⁹。

肺動脈カテーテル法にかかるコストの大部
分は、熱希釈用バルーン付 2 ルーメン肺動
脈カテーテルならびにその挿入キット一式
であり、1 患者あたり約 3 0 0 ドルである
(測定用コンピュータなどを除く)。一方、
呼気心拍出量測定法にかかるコストは、末梢
静脈カテーテル・回路ならびに 100% C O ガ
ス 30m l であり約 3 ドル程度である。

以上より、呼気心拍出量測定法は、肺動脈
カテーテルを用いた熱希釈法による心拍出
量測定のはるかに低侵襲で、安全、低コス
ト、かつ同等以上の精度をもった代替測定法と
なり得ると結論された。

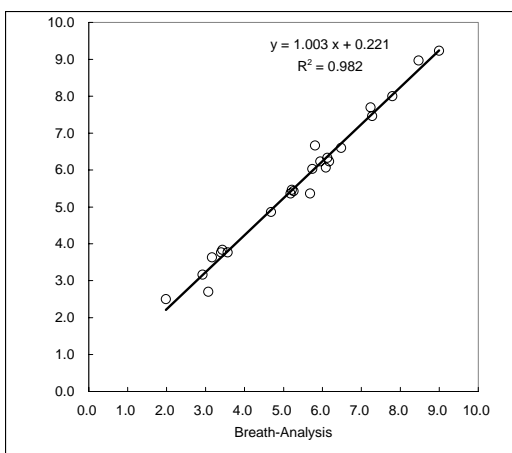


図 1

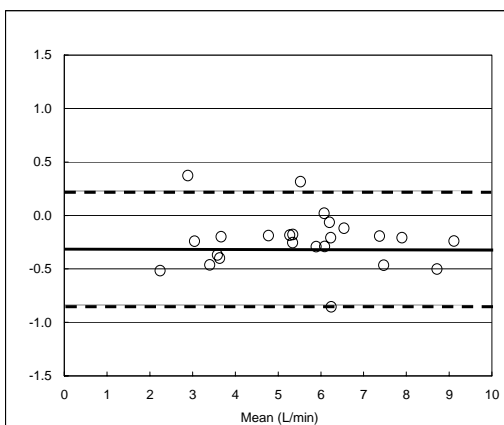


図 2

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 4 件)

澤野誠, 間藤卓, 中田一之, 西岡利彦 呼
気炭酸ガス分析による極低侵襲心拍出量測
定法の開発 埼玉医科大学雑誌 査読なし
Vol.35 No.1, 2009, 65-68.

澤野誠 呼気分析による極低侵襲心拍出量
測定法の開発 澤野誠 呼気生化学の進
歩, 査読あり, 10, 2008, 11-15.

澤野誠 循環動態モニタリングへの呼気分
析の応用 新しい低侵襲測定技術の開発
安定同位体と生体ガス: 医学応用, 査読あ
り, 1(1), 2008, 32-38.

澤野誠 呼気一酸化炭素分析の心拍出量測
定への応用 呼気分析は肺動脈カテーテル
を超えるか? 呼気生化学の進歩, 査読あ
り, 9, 2007, 23-26.

[学会発表](計 7 件)

澤野誠, 下内章人 13C0をtracerとした
内因性COの体内動態に関する基礎的検討
第5回Heme Oxygenase 研究フォーラム, 京
都, 8月29日 2009

澤野誠, 下内章人 13C0をtracerとした内
因性CO体内動態における未解明pathwayに
関する検討 第1回日本安定同位体生体ガ
ス医学応用学会, 東京, 10月30-31日 2009

澤野誠 生体における一酸化炭素(CO)ダイ
ナミクス・・・HemeおよびHemoglobinと内
因性COとの関わりを中心として(招聘講
演) 第13回酸素ダイナミクス研究会, 東
京, 9月12日 2009

澤野誠, 間藤卓, 堤晴彦 呼気分析による
極低侵襲心拍出量測定法・・・肺動脈カテ
ーテルによる熱希釈法との比較試験・・・ 第
37回 日本救急医学会総会, 盛岡, 10月29
日 2009

澤野誠，間藤卓，中田一之，森脇龍太郎，
大森達人，山口充，堤晴彦 呼気分析を応
用した極低侵襲心拍出量測定法の開発 第
36回 日本救急医学会総会，札幌，10月13
日-10月15日 2008

澤野誠 呼気分析による内因性COの体内
動態に関する検討 第4回 Hemeoxy
genase研究フォーラム，京都，8月24
日 2007

澤野誠 呼気分析による極低侵襲心拍出量
測定法の開発 第9回 日本呼気病態生
化学研究会学術大会，東京，10月26-27日
2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤野 誠 (SAWANO MAKOTO)
埼玉医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40242143

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

間藤 卓 (MATO TAKASHI)
埼玉医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90251248