

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18344

研究課題名(和文) REBOA合併症根絶へのアプローチ：4D-CT perfusion解析

研究課題名(英文) Road to REBOA Complication Eradication: 4D-CT Perfusion Analysis

研究代表者

松村 洋輔 (Matsumura, Yosuke)

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：00466707

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：REBOA部分遮断(P-REBOA)の臓器灌流を4D-CT解析を用いて評価した。大腿動脈脈圧消失時のバルーン注入量(BV)に対する割合(%BV)を遮断強度指標とした。非出血時において、0-100%の遮断強度で4D-CTを解析した。臓器灌流の指標として、肝実質・門脈[肝臓]および上腸間膜静脈[腸管]におけるtime-density curve (TDC, x[s]後のCT値上昇y[HU])を解析した。TDCの曲線下面積(AUTDC)は遮断強度に従い線形に減少した。出血性ショックモデルでも%BVに従いAUTDCは線形に減少した。P-REBOA中の臓器灌流を%BVで推定可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

出血性ショックの蘇生に用いられるREBOAの合併症を根絶するためには、P-REBOA中の臓器灌流を推定することが必要であった。バルーン注入量でP-REBOAの遮断強度を定義した。P-REBOA臓器灌流とバルーン注入量の関連を検証した。非出血時・出血性ショックに拘わらず、バルーン注入量と臓器灌流が線形に変化することを明らかにした学術的意義が大きい。さらに、バルーン注入量という非侵襲的かつ簡便な指標で推定することは臨床応用がしやすく、出血性ショック患者救命への社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：REBOA is an aortic occlusion technique using a balloon catheter in hemorrhagic shock patients. Organ perfusion of partial REBOA (P-REBOA) was evaluated using 4D-CT analysis. The percentage of balloon volume (BV) to the loss of femoral artery pulse pressure (BV) was used as an index of blockade intensity. In the non-bleeding state, 4D-CT was analyzed with a blocking intensity of 0-100%. The area under the curve (AUTDC) of TDC decreased linearly with blocking intensity. %BV could estimate organ perfusion in the non-bleeding state. In the hemorrhagic shock model, AUTDC decreased linearly with %BV. 4D volume rendering (VR), which visualized the hemodynamics of the aorta and inferior vena cava, showed marked venous congestion in non-bleeding conditions at high blocking intensities [80-100%]. In contrast, congestion was not observed in the hemorrhagic shock. %BV can estimate organ perfusion during P-REBOA in non-bleeding and hemorrhagic shock.

研究分野：救急集中治療医学

キーワード：REBOA Partial REBOA organ perfusion 臓器灌流 出血性ショック

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 防ぎうる外傷死の最大の原因は出血性ショックでありその撲滅が期待されている。重症出血性ショックの蘇生手段として大動脈内バルーン遮断(Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta, REBOA)がある。中枢(心臓・脳)昇圧と同時に、遠位臓器(腸管や肝臓など)低灌流を惹起する。部分遮断(partial REBOA, P-REBOA)は虚血強度軽減が期待され、biomarker・血圧・血流などが完全遮断と比較・評価されてきた。しかし、P-REBOAの遮断強度の検証は未だ不十分である

(2) P-REBOAの遮断強度により臓器灌流も変化する。脳や心筋などの臓器灌流評価に、4D-CT perfusion 解析が近年用いられている。この技術を用いてP-REBOA中の臓器灌流を評価できることが期待される。さらに、それぞれの遮断強度ごとの遮断可能時間を評価することで安全なREBOA管理に繋がる。

2. 研究の目的

出血性ショックの蘇生で用いられるREBOAは重篤な虚血性合併症が惹起される。P-REBOAでは虚血強度の軽減が期待される。P-REBOAの遮断強度をバルーン注入用量に基づき定量的に定義し、出血性ショックモデルにおいて4D-CT perfusionを用いた臓器灌流を測定する。本研究の目的は出血性ショックにおけるP-REBOAの遮断強度と臓器灌流を定量的に評価し、安全なREBOA管理を解明することである。

3. 研究の方法

予備研究1: P-REBOAの遮断強度の定量的指標

遠位[大腿]動脈脈圧が消失するバルーン注入量(balloon volume, BV)を100%(完全遮断)とし、完全遮断に対する割合(%BV, 0-100%)を遮断強度指標とした(Matsumura Y et al. Eur J Trauma Emerg Surg 2021;47:1023-9)。

予備研究2: 非出血時の4D-CT解析に基づく臓器灌流評価

予備研究1の手法を用いて大腿動脈脈圧が消失するときのバルーン注入量を完全遮断とした。%BVを0-100%の遮断強度で4D-CT(造影剤注入後に腹部臓器の範囲約2分間スキャンし続ける)を撮影した。

臓器灌流の指標として肝実質・門脈[肝臓灌流]および上腸間膜静脈[腸管灌流]におけるtime-density curve (TDC, x秒後のCT値上昇y[HU])を解析した。TDCの曲線下面積(area under TDC, AUTDC; 臓器灌流定量指標)は、遮断強度(%BV)が増加すると線形に減少した。非出血時にBVで臓器灌流が推定可能であった。大動脈・下大静脈の血流動態を可視化した4D volume rendering (VR)では、高遮断強度[80-100%]の際、静脈鬱滞が著明であり、静脈性出血が助長される可能性が示唆された(Matsumura Y et al. Sci Rep. 2020; 10:5680)。

出血性ショックにおける4D-CT解析に基づく臓器灌流評価

(1) 生体ブタを用いた出血性モデルの作成

全身麻酔下に実験ブタの右頸部と両側大腿の血管を確保した後、総頸および大腿動脈圧をモニタリングし、右大腿動脈にREBOA用シースを留置した。

既報に基づき出血性ショックモデル (Frankel D, J surg res 2007;143:276) を作成した.

(2) 出血性ショックにおける 4D-CT の撮影

予備研究 2 の手法に準じて, %BV を 20%ごと (0%-100%) に変化させてそれぞれの遮断強度において 4D-CT を撮影した. 出血後の大動脈径に依りて 100% (完全遮断) は規定した.

(3) TDC 解析による臓器灌流評価と 4D-VR による血流動態可視化

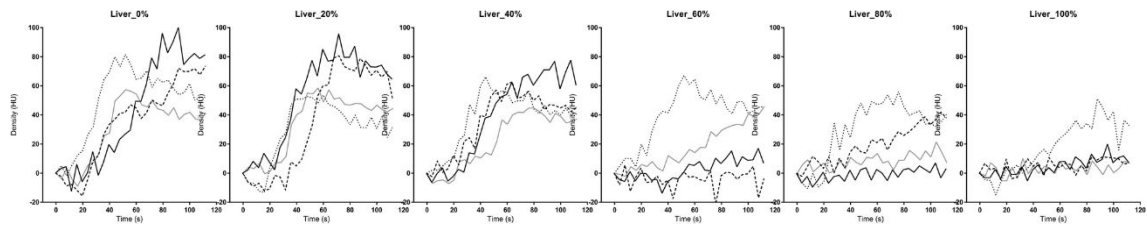
臓器灌流の定量的評価方法である TDC 解析を予備研究 2 に準じて行った. 対象部位は肝臓灌流指標として肝実質・門脈 (PV), 腸管灌流指標として上腸間膜静脈 (SMV) を行った. また, 4D-VR も評価し, 大血管の血流動態を可視化した.

4. 研究成果

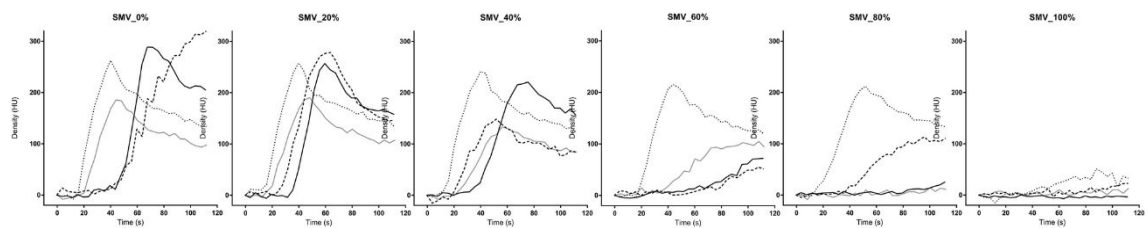
(1) 出血性ショックにおける P-REBOA 中の臓器灌流

AUTDC は出血性ショックモデルでも %BV に従い線形に減少し, 臓器灌流推定は再現された.

肝実質の TDC 変化 (0, 20, 40, 60, 80, 100%)

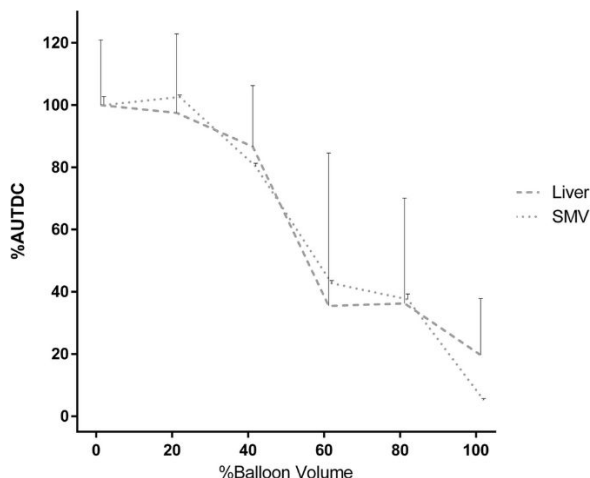


SMV の TDC 変化 (0, 20, 40, 60, 80, 100%)



ショックによって血管内容量が変化しても, 遮断強度が 0 から 100%へと増加していくにつれて TDC は平坦化していく. 個体差は非出血時に比較するとやや大きくなった.

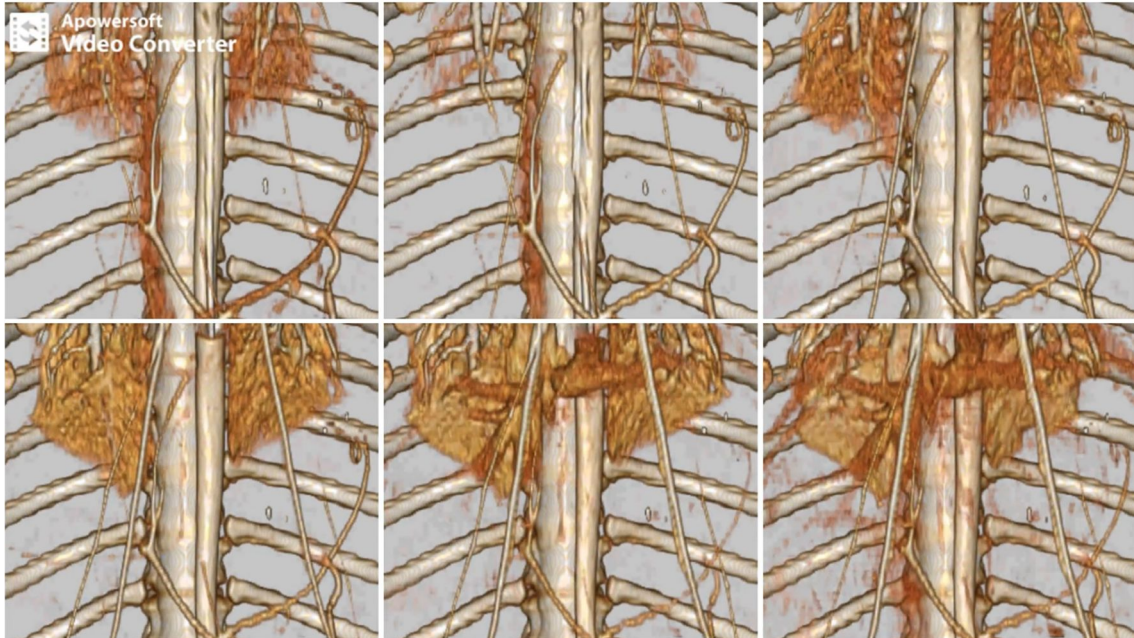
(2) 肝実質と SMV における %BV と %AUTDC の関連



非出血時と同様に、%BV と%AUTDC は線形に変化した。肝実質、 $Y = -0.91 * X + 108$, $R^2 = 0.90$, $P = 0.0043$; SMV、 $Y = -1.0 * X + 112$, $R^2 = 0.94$, $P = 0.0016$.

すなわち、非出血だけでなく出血時においても、バルーン注入量から臓器灌流の減少を推測できることが判明した。

(3) 4D-volume rendering 画像による血流動態



4D-VR では静脈鬱滞は目立たなかった。REBOA の後負荷による静脈鬱滞・静脈性出血が問題となるような損傷（IVC 損傷や肝下面下大静脈損傷など）でも、出血性ショックにおいては静脈鬱滞が軽微かもしれない（図は 4D-VR の一部）。言い換えれば、出血性ショックの程度が軽微な際には REBOA は静脈性出血を助長する恐れがあるために、益より害が上回る原因となる。

(4) Limitation

研究開始当初の背景のひとつであった、「遮断強度ごとの遮断可能時間を評価」（「何%遮断であれば何分までは遮断可能」）については実験期間・予算・ブタ個体数が不十分となり、検証に至らなかった。

しかし、出血性ショックモデルにおける P-REBOA 中の臓器灌流を、バルーン注入量という非侵襲的かつ簡便な指標で推定可能とした本研究結果は、以下の学会および論文により公表し、出血性ショックの蘇生および救命という社会貢献に繋げうる研究課題となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumura Y, Higashi A, Izawa Y, Hishikawa S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Organ perfusion during partial REBOA in haemorrhagic shock: dynamic 4D-CT analyses in swine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 18745
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-23524-y	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 -

1. 著者名 Matsumura Y, Higashi A, Izawa Y, Hishikawa S, Kondo H, Reva V, Oda S, Matsumoto J.	4. 巻 30
2. 論文標題 Organ ischemia during partial resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: Dynamic 4D Computed tomography in swine.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5680
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-62582-y.	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 -

1. 著者名 Matsumura Y, Higashi A, Izawa Y, Hishikawa S, Kondo H, Reva V, Oda S, Matsumoto J.	4. 巻 -
2. 論文標題 Distal pressure monitoring and titration with percent balloon volume: Feasible management of partial resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (P-REBOA).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Trauma Emerg Surg	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00068-019-01257-4	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 松村洋輔
2. 発表標題 外傷出血性ショック蘇生におけるREBOAの活用：時間と虚血への挑戦
3. 学会等名 第49回日本救急医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松村洋輔, 他.
2. 発表標題 REBOAの適切な臨床使用に向けて: 基礎研究と教育活動
3. 学会等名 第35回日本外傷学会学術集会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松村洋輔, 林洋輔, 東晶子, 伊澤祥光
2. 発表標題 Partial REBOAにおける臓器灌流と血流動態: ブタ出血性ショックモデルにおけるdynamic 4D-CT
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsumura Y, Matsumoto J.
2. 発表標題 Future aspects of REBOA What do we need to learn and know? Ongoing studies/Developments.
3. 学会等名 European Society of Vascular Surgery & Endovascular resuscitation and Trauma Management Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsumura Y.
2. 発表標題 4D-CT Evaluation of Organ Ischemia: Is There a role for Partial REBOA to Extend Aortic Occlusion Time?
3. 学会等名 The 2nd Pan-American Endovascular Resuscitation & Trauma Management Symposium. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumura Y, Higashi A, Hishikawa S, Izawa Y, H, Reva V, Oda S, Matsumoto J.
2. 発表標題 Evaluation of organ perfusion in partial REBOA analyzed by CT perfusion in swine.
3. 学会等名 The 20th European Congress of Trauma & Emergency Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019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