

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591514

研究課題名（和文） 塞栓子検出ドプラ装置による肺塞栓症発症リスク評価法の確立

研究課題名（英文） Risk stratification for pulmonary embolism by TCD ultrasonography

研究代表者

菅野 範英（SUGANO NORIHIDE）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60332631

研究成果の概要（和文）：動物実験では、塞栓子検出ドプラ装置(transcranial Doppler; TCD)によって、塞栓子のうち血栓、脂肪、骨髄の鑑別が可能であった。膝関節形成術後の症例においても、塞栓子の種類の鑑別が可能であった。膝関節形成術後症例において、TDCで確認されたHITS（high intensity transit signals）の数と超音波断層法で確認された深部静脈血栓の存在部位から算出したリスクスコアが、肺塞栓症のスクリーニングに有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Transcranial Doppler could discriminate thrombus, fat and bone marrow among the venous emboli in animal study. This could also discriminate types of venous emboli in the cases after knee arthroplasty. Application of a scoring system based on the detection of both DVT and HITS may be an effective and efficient method of screening for PE after knee arthroplasty.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

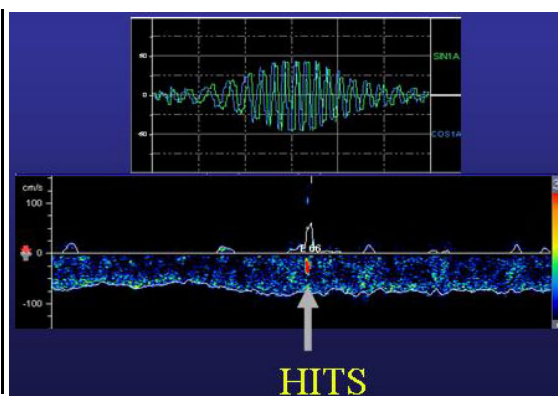
研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学，血管外科学

キーワード：臨床、肺塞栓症、TCD、整形外科手術

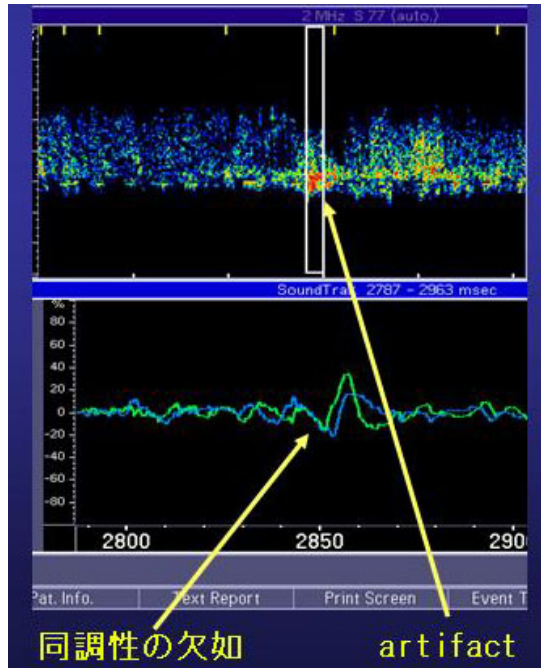
1. 研究開始当初の背景

外科手術の周術期管理において深部静脈血栓症(DVT)からの肺塞栓症は時に致命的であり、重要な問題となっている。肺塞栓症の診断は一般に肺血流シンチグラフィ、肺動脈撮影、造影CTスキャンなどでなされるが、下腿から塞栓子が飛来している状態を捉える方法は確立されていない。一方、脳外科・心臓外科領域では術中のモニタリングとして中大脳動脈での塞栓子検出ドプラ装置(transcranial Doppler; TCD)による塞栓子の検出(high intensity transient signals;

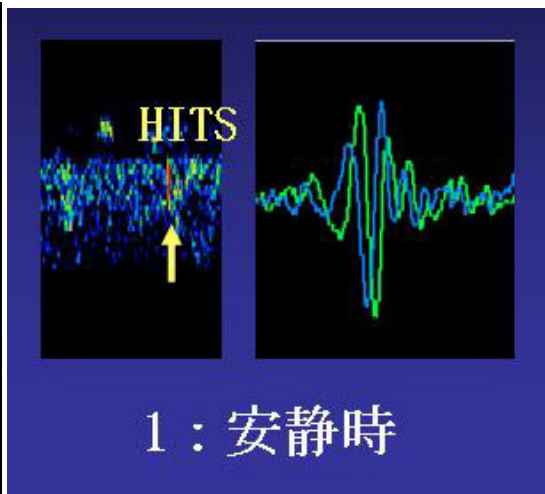


HITS)が確立しており、脳梗塞の原因診断として有用である。われわれは、TCDを用いて頸動脈以外の末梢動脈塞栓症や肺塞栓症の塞栓子が検出できるのではないかと考え、研究を続けてきた。

動脈系に関しては、blue toe 症候群において、微小コレステリン結晶による塞栓子をTCDで検出できることを報告し¹⁾、腸骨動脈領域の血管内治療施行時にも塞栓子が発生していることを明らかにしてきた²⁾。



静脈系に関しては、平成 16 年度に科学研究費補助金をうけ、塞栓子検出ドプラ装置（ニコレバイオメディカル社製パイオニアⅢ、下図）を用いてブタの下大静脈での塞栓子（血栓）を検出する方法を確立した³⁾。この装置をもちいると塞栓子は、High Intensity Transient Signals(HITS)として捉えることができる。HITS の特徴は、1. 突如の信号強度の増加(>3dB)、2. 短時間信号、3. random に出現、4. 特徴的な音を持つ、5. 一方向性の信号、であり、右上図のごとく反射波と同期して出現する。その装置の sound trak 機能を利用して、off line 解析を



1 : 安静時

行うことで、上図のごとく、反射波との同期がないことからアーチファクトを鑑別することが可能である。

動物実験の結果より、ニコレバイオメディカル社製パイオニアⅢの各パラメーター設定は、Depth :40mm 前後(測定部位に合わせる)、Sample volume :10mm、Overlap time: 67%、Gain・Amplitude:背景が pale blue になるように調整することで、塞栓子の検出が可能であることが判明した。

この設定を用いて、preliminary な研究を行った。病院内の倫理委員会での承認を得てから、すでに安静を解除されて歩行しており、静脈血流増強負荷による肺塞栓症発症リスクがないと考えられる深部静脈血栓症症例の検査を行った。患側鼠径部大腿静脈近傍にプローブをあてて、まず安静時の検査を 10 分間行い、続いて足関節能動的底屈運動(Active plantar flexion:APF)を 30 秒に 1 回のペースで 15 回、深呼吸を 30 秒毎に 15 回の負荷をかけ、最後に再度安静時 5 分の検査を行った。

9 例 10 肢で検討したが、6 例 6 肢に 30 分間で 2~22 個の HITS を検出した。HITS を検出した 6 例のうち 5 例に肺血流シンチで陰影欠損を認めた。HITS を検出しなかった 3 例では肺血流シンチの変化を認めなかった。HITS が検出された症例で下大静脈フィルター内に血栓を認めたことより、肺塞栓症の危険予測の評価やフィルター適応の客観的指標としての有用性が示唆された。静脈系でもドプラ装置での塞栓子検出は可能であり、循環動態や呼吸状態に影響を及ぼさない小さな塞栓子も検出できると予想している。深部静脈血栓症から肺塞栓症へ至る機序が解明されうるとともに致死的な肺塞栓症発生の予知と予防が可能になると考えられる。

文献

1. Kudo T, Inoue Y, Nakamura H, Hirokawa M, Sugano N, Iwai T. Detection of peripheral microemboli through collateral circulation by Doppler ultrasound monitoring-report

- of 2 cases. Vasc Endovascular Surg. 2005, 39: 103-8.
- Kudo T, Inoue Y, Nakamura H, Sugano N, Hirokawa M, Iwai T. Characteristics of peripheral microembolization during iliac stenting: Doppler ultrasound monitoring. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005, 30: 311-4.
 - Nakamura H, Inoue Y, Kudo T, Kurihira N, Sugano N, Iwai T. Detection of venous embolism using Doppler ultrasound. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007 in press.

2. 研究の目的

深部静脈血栓症における肺塞栓症発症リスクを評価するために、深部静脈発症のリスクが高い整形外科手術の周術期に注目し、手術前後で超音波断層法にて深部静脈血栓症の有無を確認する。術後の超音波断層法検査にて深部静脈血栓症の発症が確認された症例に関して、TCDによる塞栓子検出検査と造影CTによる深部静脈血栓症、肺塞栓症の検索を行い、TCDの有用性を確立することが、本研究の目的である。併せて、TCDにより肺塞栓の塞栓子として、脂肪や骨髄細胞と血栓の鑑別が可能かどうかを動物実験で検討する。

3. 研究の方法

ぶた実験において、TCDで脂肪、血栓、骨髄の鑑別が可能かどうかを検討した。ぶたの大腿静脈から、脂肪、血栓、骨髄液をそれぞれ注入し、下大静脈において、TCDでHITSの音響強度と周波数偏位を測定した。測定結果は、Receiver operating characteristic curve解析で検討した。

深部静脈発症のリスクが高い整形外科手術の術前に、研究への参加に関して文書にてインフォームドコンセントを得てから、超音波断層法検査にて深部静脈血栓症が無いことを確認する。手術施行1週間後に超音波断層法検査にて深部静脈血栓症の有無を確認する。深部静脈血栓症発症が確認された症例に関して、TCDによる塞栓子検出検査と造影CTによる深部静脈血栓症、肺塞栓症の検索を行い、TCDの深部静脈血栓症症例における肺塞栓症発症リスク評価に関する有用性を確立する。

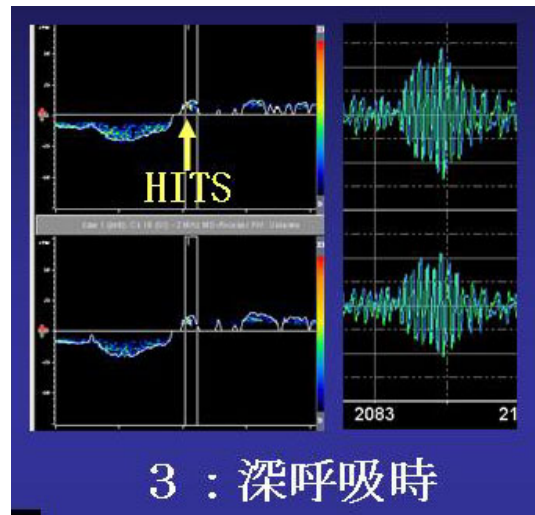
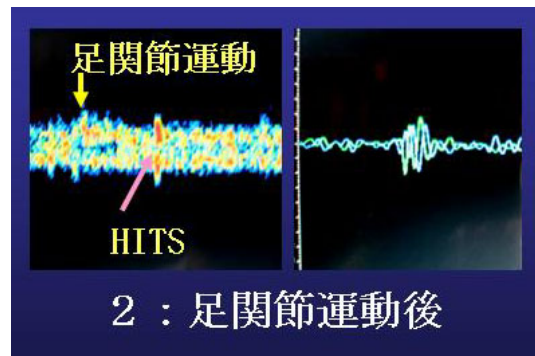
【塞栓子検出検査方法】塞栓子検出ドプラ装置(transcranial doppler:TCD)はニコレバイオメディカル社製バイオニア□(次頁図)を用いる。プローブの周波数は2MHzである。各パラメーター設定は、Depth:40mm前後(測定部位に合わせる)、Sample volume:10mm、Overlap time:67%、Gain・Amplitude:背景がpale blueになるように調

整とした。この装置により塞栓子は、High Intensity Transient Signals(HITS)として捉えることができる。HITSの特徴は、1. 突然の信号強度の増加(>3dB)、2. 短時間信号、3. randomに出現、4. 特徴的な音を持つ、5. 一方向性の信号、であり、図のごとく反射波と同期して出現する。この装置のsoundtrak機能を利用して、off line解析を行うことで、下図のごとく、反射波との同期がないことからアーチファクトを鑑別することが可能である。

すでに安静を解除されて歩行しており、静脈血流増強負荷による肺塞栓症発症リスクがないと考えられる、深部静脈血栓症に対する本検査の施行に関しては、病院内の倫理委員会ですでに検討され承認を得ている。

患側鼠径部大腿静脈近傍にプローブをあてて、まず安静時の検査を10分間行い、続いて足関節能動的底屈運動(Active plantar flexion:APF)を30秒に1回のペースで15回、深呼吸を30秒毎に15回の負荷をかけ、最後に再度安静時5分の検査を行い、合計で30分間の記録を行う。

安静時、足関節能動的底屈運動負荷時、深呼吸負荷時の典型的なHITSを図に示す。



4. 研究成果

ぶたにおける実験系におけるTCDによる血栓、脂肪塞栓、骨髄塞栓の鑑別に関しては、

血栓(7×20mm、5×10mm)と脂肪血栓では、音響強度(10.9dB)にて、感度 73.7%、特異度 77.5%、Area Under curve (AUC) 0.84 で、周波数偏位(208 Hz)にて、感度 86.9%、特異度 82.3%、AUC 0.93 であった。脂肪血栓と骨髄血栓では、音響強度(10.9dB)にて、感度 72.0%、特異度 80.0%、AUC 0.84 で、周波数偏位(196 Hz)にて、感度 85.7%、特異度 91.8%、AUC 0.95 であった。骨髄血栓と血栓(7×20mm 5×10mm)では、音響強度(8.9dB)にて、感度 52.5%、特異度 66.6%、AUC 0.58 で、周波数偏位(161Hz)にて、感度 72.7%、特異度 74.3%、AUC 0.79 となり周波数偏位がいずれも物質間の識別に有用であった。膝関節形成術施行症例においては、術後 0 および 1 日目に患側鼠径部にて TCD を用い HITS を同定した膝関節置換術 47 症例を、肺梗塞の有無により 2 群に分類した。それぞれの群で血栓が発生する音響強度 (dB)、周波数偏位(Hz) を求め ROC 解析にて 2 群の識別値を算出した。音響強度(10.6dB)にて、感度 63.5%、特異度 54.9%、周波数偏位 208Hzにて、感度 75.0%、特異度 78.3%。周波数偏位が肺血栓を認める症例と、認めない症例の識別に有用であり、動物実験での脂肪血栓と血栓の識別値である 208Hz と一致した。血栓検出用ドプラ装置を用いて、ブタ実験において音響強度、周波数解析にて静脈内血栓を識別することができた。また整形外科膝関節置換術後、深部静脈血栓症例にて静脈内に飛来する血栓の識別ができる可能性を示した。

次に、膝関節形成術を施行された48症例において、術後に圧迫超音波検査、CT血管撮影で深部静脈血栓症と肺塞栓症の有無を確認し、血栓検出ドプラ検査で、大腿静脈内を通過する血栓をhigh-intensity transient signal (HITS)として検出した。検出された HITS の数と深部静脈血栓症の存在部位から、肺塞栓症発症リスクを算出するオリジナルのスコアシステムを作成し、肺塞栓症発症のスクリーニングにおける有用性を評価した。48 症例中23例において術後にDVTが発見され、8例で無症候性の肺塞栓症が発見された。HITS単独での肺塞栓症発症リスク評価の感度は75%、特異度は92.5%であった。深部静脈血栓症の存在部位を加味して算出したリスクスコアの感度は100%で、特異度は85%であった。Receiver operating characteristic curveのArea under curveは0.96と良好であった。深部静脈血栓症の存在部位とHITSを元に算出したリスクスコアは、膝関節形成術後の肺塞栓症スクリーニングの有用な方法であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

- ① Kume H, Inoue Y, Mitsuoka A, Sugano N, Morito T, Muneta T. Doppler ultrasonography-aided early diagnosis of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 査読有、2010; 40(5):664-8.
- ② Mitsuoka A, Inoue Y, Kume H, Sugano N, Morito T, Muneta T. Discrimination of types of venous emboli using Doppler ultrasound. *Ann Vasc Surg*. 査読有、2010;24(6): 721-7.
- ③ Nakashima R, Inoue Y, Sugano N, Jibiki M, Kudo T, Iwai T. Efficacy of the transfer function index using the pulse volume recording as a parameter to assess intermittent claudication. *Surg Today*. 査読有、2009;39(8):658-62.
- ④ Inoue Y, Sugano N, Jibiki M, Kitamura S, Iwai T. Cuffed anastomosis for above-knee femoropopliteal bypass with a stretch expanded polytetrafluoroethylene graft. *Surg Today*. 査読有、2008; 38(8):679-84.
- ⑤ Inoue Y, Sugano N, Jibiki M, Kudo T, Iwai T. Effects of cilostazol and k-134 on reconstructive surgery using prosthetic grafts in the abdominal aorta of beagle dogs. *Thromb Res*. 査読有、2008;123(1):122-9.
- ⑥ Lehtola A, Oinonen A, Sugano N, Albäck A, Lepäntalo M. Deep venous reconstructions: long-term outcome in patients with primary or postthrombotic deep venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 査読有、2008;35(4):487-93.

〔学会発表〕(計9件)

- ① 内山英俊, 光岡明人, 久米博子, 加賀山知子, 工藤敏文, 地引政利, 菅野範英, 井上芳徳, 森戸俊行, 宗田大. 経頭蓋ドプラ装置(TCD)および超音波検査による人工膝関節置換術後の肺塞栓症の予測. 第30回日本静脈学会総会 宮崎 2010. 6. 17
- ② 孟 真, 佐戸川弘之, 岩田博英, 坂田雅宏, 菅野範英, 八巻隆, 日本静脈学会サーベイ委員会. IVC filter の適応と問題点 一時留置型・回収可能型下大静脈フィルター挿入の偶発症・合併症および追加処置についての検討 日本静脈学会サーベイ委員会報告. 第29回日本静脈学会. 名古屋. 2009. 07. 02-03.
- ③ 地引政利, 井上芳徳, 工藤敏文, 菅野範

- 英, 稲垣裕, 磯部光章, 岸野充浩. IVC filter の適応と問題点 一時的下大静脈フィルターの適応と問題点. 第 29 回日本静脈学会. 名古屋. 2009. 07. 02-03.
- ④ 光岡明人, 野谷啓之, 豊福崇浩, 寺崎宏明, 工藤敏文, 地引政利, 菅野範英, 井上芳徳. 静脈系で同定された high intensity transient signals(HITS)の臨床的意義について. 第 29 回日本静脈学会. 名古屋. 2009. 07. 02-03.
- ⑤ 加賀山知子, 岩井武尚, 井上芳徳, 菅野範英, 地引政利, 工藤敏文, 寺崎宏明, 豊福崇浩, 野谷啓之, 光岡明人, 宮井美恵子, 佐藤彰治, 久米博子. DVT の治療と予防 膝窩静脈から下腿静脈のみに限局した深部静脈血栓症における膝窩静脈の捕捉の意義. 第 29 回日本静脈学会. 名古屋. 2009. 07. 02-03.
- ⑥ 宮井美恵子, 井上芳徳, 菅野範英, 地引政利, 工藤敏文, 寺崎宏明, 豊福崇浩, 久米博子, 光岡明人, 野谷啓之, 中島里枝子, 加賀山知子. DVT の治療と予防 人工膝関節置換術後の深部静脈血栓症発生頻度と発生箇所について. 第 29 回日本静脈学会. 名古屋. 2009. 07. 02-03.
- ⑦ 中村浩志, 井上芳徳, 工藤敏文, 久米博子, 菅野範英, 岩井武尚, 玉井 諭, 五関?秀. 塞栓子検出用ドプラ装置の静脈への応用. 第 28 回日本静脈学会総会. 箱根. 2008. 6. 12-13.
- ⑧ 加賀山知子, 井上芳徳, 菅野範英, 地引政利, 工藤敏文, 寺崎宏明, 遊佐祐子, 藤田聡子, 豊福崇浩, 野谷啓之, 光岡明人, 中島里枝子, 佐藤彰治, 久米博子, 岩井武尚. 安静立位時の深部静脈と表在静脈の血流速度の比較. 第 28 回日本静脈学会総会. 箱根. 2008. 6. 12-13.
- ⑨ 久米 博子. 塞栓子検出ドプラ装置による Blue toe 症候群の診断. 第 49 回日本脈管学会. 東京. 2008. 10. 24-26.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

特記すべき事項なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅野 範英 (SUGANO NORIHIDE)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60332631

(2) 研究分担者

井上 芳徳 (INOUE YOSHINORI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：70280964

地引 政利 (JIBIKI MASATOSHI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員

研究者番号：50422481

工藤 敏文 (KUDO TOSHIFUMI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員

研究者番号：50431911

(3) 連携研究者

なし