

令和 6 年 9 月 5 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16502

研究課題名(和文) ECMO管理における目標指向型体外循環管理の有効性の検討

研究課題名(英文) Evaluating the Effectiveness of Goal-Directed Perfusion in ECMO therapy

研究代表者

向田 宏 (MUKAIDA, HIROSHI)

順天堂大学・医療科学部・講師

研究者番号：10865679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：人工心肺において不適切な灌流が原因と考えられる臓器障害は未だ解決されていない。人工心肺中の酸素需給バランスを連続モニタリングし、酸素供給量や体温などのパラメータを目標値に管理する目標指向型体外循環管理を実践した患者において、術後せん妄や腎機能障害との関連を調査した。目標指向型体外循環管理を実践した患者において、術後せん妄の発症と低いヘマトクリット値の関連を認めた。灌流量の増加だけでなく、血液希釈を抑制した目標指向型体外循環管理が有効であることが示唆された。また、体温管理においては体温が36度以上の復温時間と術後急性腎障害との関連を認め、復温時間を短くする体温管理が有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体外循環は心肺機能を強力に補助することが可能な優れた治療法である。一方では不適切灌流が原因と考えられる臓器機能障害が発生することも知られている。本研究では体外循環管理方法と臓器機能障害との関係を調査し、合併症リスクを低減した人工心肺管理方法を提言することができた。本研究結果から合併症発生機序解明へ発展することができ、体外循環管理技術の向上に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Organ injury caused by inadequate perfusion during cardiopulmonary bypass (CPB) remains an unresolved issue. We investigated the correlation between postoperative delirium and renal dysfunction in patients undergoing goal-directed perfusion, in which parameters such as oxygen delivery and body temperature are controlled to target values through continuous monitoring of the oxygen supply and demand balance during CPB. The study found an association between postoperative delirium and low hematocrit levels in patients undergoing goal-directed perfusion. The results suggest that goal-directed perfusion is effective not only in increasing pump flow but also in highlighting the importance of perioperative hemodilution management. Additionally, postoperative acute kidney injury was found to be associated with rewarming times over 36 °C, suggesting that shortening the rewarming time is effective.

研究分野：人工心肺

キーワード：目標指向型体外循環 急性腎障害 せん妄 人工心肺 酸素供給量

1. 研究開始当初の背景

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) で最も重症になった患者に対する治療のひとつに人工心肺装置 (Extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) がある。ECMO は臓器へ適切な酸素供給を維持することが可能な優れた治療法であるが、その特殊性から不適切な灌流が原因と考えられる臓器障害は未だ解決されていない。一方、開心術で行われる人工心肺では酸素消費量プラトーと呼ばれる酸素供給量を増加させても酸素消費量が増加しないレベルを適正灌流量の指標とする考えを発展させた「目標指向型体外循環管理」が術後の急性腎不全、せん妄や中枢神経障害を減らす可能性が示されている。そこで我々は開心術で用いられる定量的な体外循環管理方法である「目標指向型体外循環管理」に着目し、ECMO 管理において酸素需給バランスを連続モニタリングし、人工心肺管理を定量的に行えば不適切灌流によるこれらの臓器障害を減らすことができるのではないかと考えた。本研究は ECMO 管理における「目標指向型体外循環管理」が不適切な灌流による急性腎障害、せん妄や中枢神経障害を減らすことができるのか解明するとともに、新たな ECMO 管理技術への応用を目指すものである。

2. 研究の目的

開心術で行われる人工心肺管理では、不適切な灌流による急性腎障害をはじめとする臓器障害を減らすために酸素供給量、酸素消費量や酸素摂取率などを連続モニタリングし、酸素需給バランスを考慮した目標指向型体外循環管理の重要性が認識されつつある。しかし、長期間の人工心肺である ECMO において目標指向型体外循環管理に関する報告はない。そこで本研究は人工心肺による合併症抑制のため、ECMO における目標指向型体外循環管理システムの構築・評価を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 酸素需給バランス連続モニタリングシステムの構築

既存の ECMO システムに体外循環用血液学的パラメータシステム (連続的血液ガス分析装置) を設置するために既存の ECMO システムを改良する。ECMO システムから得られる灌流量と体外循環用血液学的パラメータシステムから得られた測定値を自動記録装置 (タブレット端末) へ取り込む。酸素供給量、酸素消費量や酸素摂取率などの酸素需給バランスに関するパラメータを自動記録装置にて取り込み、事前に設定した計算式により算出させ、表示できるシステムを構築した。

(2) 人工心肺中の不適切な灌流による合併症の同定

人工心肺では不適切な灌流が原因と考えられる合併症 (臓器不全) が多く発生する。本研究では中枢神経障害と急性腎障害を合併症のアウトカムとして調査した。開心術で有効性が示されている目標指向型体外循環管理が ECMO において適応可能かどうか、急性腎障害、せん妄や中枢神経障害の発症と各酸素需給バランスパラメータとの関連を調査した。また、中枢神経障害の指標となるバイオマーカーや酸素需給バランスパラメータ、患者背景と併せて解析した。

4. 研究成果

ECMO システムから得られる灌流量と体外循環用血液学的パラメータシステムから得られた測定値を自動記録装置へ各種データを取り込めるようにシステム改良を開始した。また、開心術の人工心肺における自動記録装置からも ECMO システム改良後に得られるデータと同様になるように改良を行った。

人工心肺中の酸素供給量を 300mL/min/m² 以下にならないような人工心肺管理を行なった症例では、人工心肺灌流量を高く維持していても、ヘマトクリット値が低い場合は術後せん妄リスクとなりうるものが観察された (Table1、2)。また、体外循環関連パラメータのひとつである体温と術後腎機能障害との関連性も確認でき、人工心肺中の 36 度以上の復温時間を短くする人工心肺管理が術後の腎機能障害リスクを低下させることが示唆された。一方、ECMO 管理においては症例数が少なく、有効なデータ収集が十分に行えなかった。目標指向型体外循環管理における長期と短期の人工心肺管理の違いについて十分な検討はできなかった。

収集した検体を用いてバイオマーカーの測定を行った解析結果については 2024 年度中に発表予定である。

Table 1. Perioperative data in the groups with no delirium, subsyndromal delirium, and clinical delirium

Variable	No delirium (n=53)	Subsyndromal delirium (n=163)	Clinical delirium (n=9)	P value			
				Overall	ND vs. SD	ND vs. CD	SD vs. CD
AUC <DO ₂ i ³⁰⁰	42	68 (0–516)	265 (6–658)	0.246			
Time <DO ₂ i ³⁰⁰ (min)	2.3 (0–6.8)	2.3 (0–11.7)	8 (0.5–10.7)	0.519			
Median PI (L/min/m ²)	2.72 (2.63–2.80)	2.78 (2.68–2.85)	2.86 (2.69–2.92)	0.012	0.025	0.118	0.415
Nadir Hct (%)	23 (21–24)	22 (21–23)	21 (20.5–22)	0.048	0.096	0.161	0.481
AUC <MAP ⁶⁰	571 (285–795)	620 (348–1151)	368 (235–729)	0.065			
Time <MAP ⁶⁰ (min)	28.9±31.5	31.7±25.6	24.4±19.7	0.635			
Units of RBC transfused (u)	2.1±4.1	2.4±3.4	6.6±3.7	0.003	0.872	0.003	0.003

Table 2. The two primary DO₂ components during CPB and delirium

Variable	No delirium (n=53)	Subsyndroma l delirium (n=163)	Clinical delirium (n=9)	P value			
				Overall	ND vs. SD	ND vs. CD	SD vs. CD
Time <Hct ²³ (min)	0 (0–8.2)	2 (0–16)	9.3 (2.7–20.9)	0.049	0.096	0.117	0.540
AUC <Hct ²⁵	60 (17.5–221.5)	154 (22–421)	205 (94.5–562.5)	0.048	0.084	0.153	0.587
Time <Hct ²⁵ (min)	18.3 (5.5–43.9)	31.7 (7–75.3)	58 (23.3–125.7)	0.021	0.081	0.055	0.271

AUC, area under the curve; CD, clinical delirium; CPB, cardiopulmonary bypass; DO₂, oxygen delivery; Hct, hematocrit; ND, no delirium; SD, subsyndromal delirium.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mukaiida Hiroshi, Matsushita Satoshi, Yamamoto Taira, Minami Yuki, Sato Go, Asai Tohru, Amano Atsushi	4. 巻 165
2. 論文標題 Oxygen delivery-guided perfusion for the prevention of acute kidney injury: A randomized controlled trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 750 ~ 760.e5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtcvs.2021.03.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mukaiida Hiroshi, Matsushita Satoshi, Minami Yuki, Sato Go, Usuba Masato, Kondo Rinako, Asai Tohru, Amano Atsushi	4. 巻 17
2. 論文標題 Risk factors for postoperative delirium on oxygen delivery-guided perfusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cardiothoracic Surgery	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） 10.1186/s13019-022-01938-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 向田宏、佐藤剛、康本豪哲、南侑輝、薄葉政人、近藤里那子
2. 発表標題 Oxygen delivery-guided perfusionと術後せん妄の関係
3. 学会等名 日本体外循環技術医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 南侑輝、向田宏、佐藤剛、康本豪哲、薄葉政人、近藤里那子
2. 発表標題 人工心肺中の脳組織酸素飽和度と術後せん妄との関係
3. 学会等名 日本体外循環技術医学会
4. 発表年 2022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
---------	---------