

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：84404  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591758  
 研究課題名（和文） 循環系平均充満圧及び有効循環血液量ガイドによる新しい血行動態最適化治療法の開発  
 研究課題名（英文） Development of optimized hemodynamic therapy guided by mean circulatory filling pressure or stressed blood volume.  
 研究代表者 宍戸 稔聡  
 (SHISHIDO TOSHIAKI)  
 独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長  
 研究者番号：60300977

研究成果の概要（和文）：周術期管理や集中治療を行う上で輸液管理は重要な問題であるが、専門医の経験や熟練度に依存している。本研究では、包括的循環モデルを用いて循環系平均充満圧および有効循環血液量をガイドとした、新しい血行動態最適化治療法の可能性について検討した。結果として、ダイナミックレンジの大きい有効循環血液量によるガイドが適しているものと思われた。臨床例における強心剤に関するフィージビリティスタディでは、循環系平均充満圧と有効循環血液量のいずれについても薬物投与の際の治療開始基準値を定量化できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Although intravenous therapy is important in performing intensive care or perioperative management, its effectiveness depends greatly on the skill or experience of medical specialists. The present study examined the possibility of new hemodynamic optimization therapy guided by mean circulatory filling pressure or stressed blood volume in the comprehensive Guyton's cardiovascular model. It seemed that the stressed blood volume is suitable for this optimization therapy because the stressed blood volume has a wider dynamic range for hemodynamic change than the mean circulatory filling pressure. The patient feasibility study with acute heart failure suggested that either the mean circulatory filling pressure or the stressed blood volume may quantify the optimal timing to administer positive inotropes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学 麻酔・蘇生学

キーワード：有効循環血液量、循環系平均充満圧、血行動態管理、血行動態モデル

## 1. 研究開始当初の背景

周術期管理や集中治療を行う上で重要なテーマの一つとして輸液管理の問題がある。従来より血圧、中心静脈圧や尿量といった血行動態指標等を用いて患者の循環管理を行ってきた。しかながら、この様な治療法は専門医の経験や熟練度に依存するもので、必ずしも適切な輸液量によって患者の血行動態を最適な状態に維持できるとは限らなかった。近年、血行動態最適化治療と銘打った連続的に一回拍出量をモニタリングしながら輸液を行う治療法が、新しい循環管理の方法として提唱された。これは、**Frank-Starling** の心機能曲線からみると、動作点がプラトー相に達するまで輸液を続けるものである。しかしながら、この方法だと、時には心臓は非常に大きな外的仕事を強いられることになり、心筋酸素消費量は増大し、心臓エネルギー学的にみると心筋保護の観点から必ずしも最適な治療とはいえない。また、特に心疾患合併症例では、**Frank-Starling** 曲線が元々平坦に近い状態であるため、プラトー相を明確に判断することは困難な場合も起こりえる。

研究チームは、最近、**Guyton** の提唱した循環平衡モデルを拡張した包括的循環モデルを提唱した (*Appl Physiol.* 2006; 100: 1278)。このモデルは、**Guyton** のモデルが「1 ポンプ+1 血管床」であったのに対し、「2 ポンプ+2 血管床」となっており、右心系・左心系に分けて評価することが可能である。また、統合 **Frank-Starling** 曲線と静脈還流平面を標準化することにより、任意の一点の「左房圧 (PLA、または肺動脈楔入圧: PAWP)・右房圧 (PRA、または CVP)・心拍出量 (CO)」のデータセットから、右心ポンプ機能、左心ポンプ機能、最大静脈還流量を推定することが可能となった。また、静脈還流平面の最大静脈還流量から全循環血液量のうち血管内圧を作り出す血液量すなわち有効循環血液量 (stressed blood volume) を推定することができる。さらに、静脈還流平面の PRA-PLA 平面との交線から循環系平均充満圧 (mean circulatory filling pressure) を推定することも可能である。これらの推定される有効循環血液量や静脈還流の駆動圧である循環系平均充満圧をガイドとすることにより、生体、特に心臓に対して過度の負担をかけることのない、最適な新しい血行動態管理法の開発が可能となると考えられた。

## 2. 研究の目的

はじめに、正常心動物モデル用いた輸血・脱血実験等の急性実験にて、包括的循環モデルから推定される循環系平均充満圧および有効循環血液量の推定精度の検討を行い、包括的循環モデルのパラメータの調整をおこないその頑健性を検証する。

次に、臨床応用を目指し、少数の臨床例でフィージビリティスタディを行い、循環系平均充満圧および有効循環血液量ガイドによる血行動態管理の可能性について検討する

## 3. 研究の方法

### (1) 従来法による比較検討

麻酔開胸犬を用いて、完全両心体外循環モデルを作成する。右心体外循環は脱血管を右室自由壁より右室内に挿入し、送血管は右室心尖部から肺動脈に挿入する。左心体外循環も同様に、脱血管は左室自由壁から左室に挿入し、送血管は左室心尖部から大動脈へ挿入する。両心バイパスが完了した後、電気刺激により心室細動を誘発し完全両心バイパスによる循環とする。また、循環系平均充満圧を計測するために両心を迂回するシャント回路を付加する。両心体外循環ポンプの流量を変化させ体循環と肺循環の血液量を不均衡化し、種々の組み合わせでの PRA、PLA、CO を求め、個体毎の循環還流平面を同定する。その後、両心ポンプを 30 秒間停止し迂回シャント回路により循環を行った際の動脈圧及び右房圧のプラトー相からの近似による循環系平均充満圧 (真値) を求める。次に静脈環流平面を求める際のデータセットの任意の一点を用いて、標準循環還流平面から推定される循環系平均充満圧と個別に求めた循環系平均充満圧の関係を検討する。

### (2) 迅速平衡法による比較検討

完全両心体外循環を用いた麻酔開胸犬モデルにおいて、循環系平均充満圧 (真値) を求める際に循環血液の再分布を迅速に達成するため、大動脈系-体静脈系のバイパスを作成する。具体的には、腹部大動脈-下大静脈間を遠心ポンプを用いたシャント回路を作成し、積極的に循環血液の再分布を促進する。両心ポンプ停止と同時に遠心ポンプを最大で回転させ、その際の大動脈圧、PRA および PLA の交点から循環系平均充満圧 (真値) を求める。その後、同様に推定循環系平均充満圧の検証を行う。

### (3) 輸液の影響に関する検討

上記モデルにおいて脱血・輸血およびデキストラン投与を行い輸液量と循環系平均充満圧の関係を検討し、推定精度の確認およびパラメータ調整を行う。

### (4) 臨床例における検討

右心カテーテルが挿入された左心不全患者において、強心剤等の薬物が投与された際の PRA または CVP、PAWP、CO のデータセットに対して、臨床用標準的パラメータからを用いて循環系平均充満圧や有効循環血液量を推定する。

## 4. 研究成果

(1) 麻酔開胸犬において、完全両心体外循環装置を装着し、ポンプ流量を変化させ体循環と肺循環の血液量を不均衡化し、種々の組み合わせでの右房圧、左房圧、心拍出量を求め、個体毎の循環還流平面を同定した。その後、両心ポンプを停止しシャント回路により循環を行った際の動脈圧及び右房圧のプラトー相からの近似による循環系平均充満圧を求めた。イヌにおける標準循環還流平面から推定される最大静脈還流量と個別の循環還流平面から求めた最大静脈還流量の関係は、ばらつきがあるものの良好な相関が認められた ( $r^2 = 0.596$ ,  $p < 0.0001$ )。この推定最大静脈還流量から予測される循環系平均充満圧と個体毎の循環還流平面から得られる真値を比較したところ、系統的に 2mmHg 以上過小評価される傾向にあることがわかった。原因として、両心体外循環停止中のシャント回路経由での循環血液の再分布に要する時間がかかりすぎ、モデル動物の状態が安定せず、循環系平均充満圧 (真値) が正確に求められていない可能性が示唆された。

(2) 循環系平均充満圧の計測に関する問題を解決するために、完全両心体外循環を用いた麻酔開胸犬モデルにおいて、動脈系-静脈系のシャント回路に遠心ポンプ追加して積極的に循環血液の再分布を促進することを試みた。その結果、循環血液の再分布に要する時間が短縮し、大動脈圧と右心房圧を積極的に平衡に達することで繰り返し実験することが可能となった。この方法では、推定循環系平均充満圧は、真値と良好な直線関係にあったが ( $r^2 = 0.969$ ,  $p < 0.0001$ )、回帰直線の傾きの 95%信頼区間は 0.81~0.98 とやはりやや過小評価される傾向にあった。そこで、迅速平衡法

による循環系平均充満圧に補正係数 1.05 を乗じたものを真値とすることとした。その結果、包括的循環モデルから計算される循環系平均充満圧とこの真値の関係は良好な直線関係にあったが ( $r^2 = 0.782$ ,  $p < 0.0001$ )、回帰直線の傾きは 0.59 (0.41953 - 0.76267) と、特に循環系平均充満圧が高い際に過小評価される傾向にあった。

さらに、回路を小児用回路から成人用回路にし、かつ距離を短くするなど抵抗を軽減する改良を加えたところ、補正係数を用いなくとも、真値を求めることが可能となり、包括的循環モデルから計算される循環系平均充満圧と真値は良好な直線関係にあり ( $r^2 = 0.891$ ,  $p < 0.0001$ )、傾きと y 軸切片の 95%信頼区間は、それぞれ 0.838 ~ 1.176 と -1.431 ~ 2.285 と identity line に極めて近似していた。

(3) 低分子デキストラン (Dex) 投与量と循環系平均充満圧の変化について検討を行ったところ、5 例中 2 例において、高容量の Dex 投与にもかかわらず循環系平均充満圧がわずかしき変化しないという結果が得られた。その際、包括的循環モデルから計算される有効循環血液量は投与量に比例して増加していることがわかった。個体差は大きいもののその傾きは、 $0.71 \pm 0.25$  (0.415 ~ 1.081) であった。原理的には循環系平均充満圧と有効循環血液量は同じ傾向となるはずであるが、有効循環血液量の方が、ダイナミックレンジが大きいため、近似した際にその影響が現れたものと考えられた。以上より、輸液量のガイドダンスとしては、循環系平均充満圧よりも有効循環血液量の方が適しているものと思われた。

(4) 臨床例使用可能とするために、過去に発表された種々の論文から、包括的循環モデルの臨床用標準的パラメータを決定した。そのパラメータを用いて、右心カテーテルが挿入された急性左心不全または慢性心不全の急性増悪患者において、Phosphodiesterase III 阻害薬が投与された前後の CVP、PAWP、CO のデータセットに対して、臨床用包括的循環モデルから循環系平均充満圧や有効循環血液量を推定したところ、循環系平均充満圧については 15 mmHg、有効循環血液量においては 25 ml/kg が一つの薬物投与の際の判断基準となる可能性が示唆された。今後多くの臨床例での評価が必要である。

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)

1. Ueda SY, Miyamoto T, Nakahara H, Shishido T, Usui T, Katsura Y, Yoshikawa T, Fujimoto S. Effects of exercise training on gut hormone levels after a single bout of exercise in middle-aged Japanese women. SpringerPlus 2:83, 2013 査読有  
DOI:10.1186/2193-1801-2-83
2. Sato T, Seruchi O, Morikawa N, Hieda M, Watanabe T, Sunami H, Murata Y, Yanase M, Hata H, Fujita T, Nakatani T. A heart transplant candidate with severe pulmonary hypertension and extremely high pulmonary vascular resistance. J Artif Organs. 2013 査読有  
DOI:10.1007/s10047-013-0695-3
3. Iwashima Y, Yanase M, Horio T, Seguchi O, Murata Y, Fujita T, Toda K, Kawano Y, Nakatani T. Serial changes in renal function as a prognostic indicator in advanced heart failure patients with left ventricular assist system. Ann Thorac Surg. 93(3):916-23, 2012 査読有  
DOI:10.1016/j.athoracsur.2011.11.058
4. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. J Physiol Sci 60(3): 205-12, 2010 査読有  
DOI:10.1007/s12576-010-0086-y

[学会発表] (計6件)

1. Sugimachi M, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K. Reduction of myocardial oxygen demand by controlling heart rate and hemodynamics simultaneously by novel circulatory model. 33<sup>rd</sup> Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2011/9/1. Boston, MA, USA.
2. Sugimachi M, Uemura K, Shishido T, Shimizu S, Sunagawa K. Autopilot system enables simultaneous

hemodynamic normalization and cardiac protection. Cardiovascular System Dynamic Society. 2010/9/26. 福岡

3. Murata Y, Shishido T, Seguchi O, Yanase M, Fujita T, Toda K, Uemura K, Sugimachi M, Nakatani T. Preoperative right ventricular pump function predicts the feasibility of weaning from inotropic support after implantation of left ventricular assist system. Cardiovascular System Dynamic Society. 2010/9/26. 福岡
4. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Estimated venous return surface and cardiac output curve precisely predicts new hemodynamics after volume change. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2010/9/3. Buenos Aires, Argentine.
5. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Shishido T. Physiological significance of pressure-volume relationship: A load-independent index and a determinant of pump function. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2010/9/3. Buenos Aires, Argentine.
6. 村田欣洋、宍戸稔聡、中島育太郎、瀬口理、築瀬正伸、藤田知之、戸田宏一、上村和紀、杉町勝、中谷武嗣 左心補助人工心臓埋込み術前の心ポンプ機能評価から術後の強心剤離脱困難症例を予測できるか? 日本循環制御医学会 2010/5/28 大阪

[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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宍戸 稔聡 (SHISHIDO TOSHIAKI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号: 60300977

(2) 研究分担者

村田 欣洋 (MURATA YOSHIHIRO)

独立行政法人国立循環器病研究センター

一・病院・医師

研究者番号：10572092

(3)連携研究者

清水 秀二 (SHIMIZU SHUJI)

独立行政法人国立循環器病研究センター

一・研究所・特任研究員

研究者番号：80443498

川田 徹 (KAWADA TORU)

独立行政法人国立循環器病研究センター

一・研究所・室長

研究者番号：30243752

上田 真也 (UEDA SHINYA)

独立行政法人国立循環器病研究センター

一・研究所・流動研究員

研究者番号：40616926

(但し、2011年のみ)