

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462361

研究課題名(和文)心音を用いたPEPの測定と循環管理への応用

研究課題名(英文)Application to the measurement and circulation management of PEP using the heartbeat

研究代表者

山下 幸一 (YAMASHITA, koichi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授

研究者番号：80335950

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：心臓の収縮開始から血液が駆出されるまでの時間(pre-ejection periods; PEP)が、心収縮力と相関するという報告に注目し、「心電図R波から心音図の僧帽弁閉鎖音(c音)までの時間が、PEPと相関する」という仮説を証明する目的で研究を行った。心電図R波から心音c波までの時間差がPEPと相関することを明らかにした。心電図R波から心音c波までの時間差がpeakdp/dtと逆相関することを明らかにした。心電図R波から心音c波までの時間差を用いた循環管理アルゴリズムを作成した。以上の研究成果を国内学会で発表した。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that the time interval between the R wave on electrocardiography and the first sounds of cardiac sounds might correlate with pre-ejection periods which indicate cardiac contraction force. In this study, we concluded three results: first was the time interval between the R wave on electrocardiography and the first sounds of cardiac sounds was correlated with pre-ejection periods, second was the time interval between the R wave on electrocardiography and the first sounds of cardiac sounds has reverse correlation with peak dp/dt, third was that we made a new algorithm for circulation management during surgery. We presented these results domestic conference of clinical anesthesia.

研究分野：モニタリング

キーワード：PEP モニタリング 循環管理 アルゴリズム

1. 研究開始当初の背景

循環管理は各臓器ひいては細胞に酸素を十分に運搬することにあり、血液量の維持・心機能の維持・末梢循環の維持が基本となる。敗血症患者に対する循環管理は生命予後に直接影響することが示され、心拍出量、動脈圧、中心静脈圧、肺動脈楔入圧、混合静脈血酸素飽和度などが循環管理指標として検討されてきた(Shoemaker WC et al. Crit Care Med 1988; Rivers E et al. N Engl J Med 2001)。その中で心拍出量は基本的な循環管理の指標と考えられている。

心拍出量測定法は 1950 年頃には現在の基本理論が確立されている。しかし、理論上最も正確と考えられる Fick 法においても、その測定の煩雑さから臨床応用には至っていない。肺動脈カテーテルによる心拍出量測定は、測定誤差が大きくかつ侵襲性が高いため臨床で利用される頻度が激減している。経食道心エコー法は、超音波技術の発展に伴い周術期の心機能評価に広く用いられるようになった。しかし、測定値が測定者の手技に依存している点やプローベ挿入に伴う合併症など問題点も指摘されている(Rebel A. Int Surg 2012)。そのため近年非侵襲モニタリング技術の新規開拓が重要視され、様々な非侵襲心拍出量モニターが開発されてきた。

我々は脈波伝搬時間の呼吸性変動値に注目し、この指標により輸液応答性の評価が可能であることを示してきた(2011年;日本麻酔科学会 第 48 回中国四国支部会:最優秀演題賞、2013年;第 40 回日本集中治療医学会総会:優秀演題、日本麻酔科学会 第 50 回中国四国支部会:優秀演題)。この脈波伝搬時間は「心電図 R 波からプレシスモグラフ上昇点までの時間差」で定義されているため完全に非侵襲で測定でき、既存の必須モニターから解析するため経済的であることが特徴である。しかし、脈波伝搬時間は末梢血管抵抗の影響を受けるため、脈波伝搬時間をより正確な循環管理指標として利用するためには新たに心収縮力を評価する必要がある。そして、我々はこれまでに提唱されていない新たな循環指標が必要と考えるに至った。

そこで心収縮開始から血液が駆出されるまでの時間(pre-ejection periods; PEP)が心収縮力に相関する報告に注目した(Lababidi Z et al. Circulation 1970)。しかし、臨床で PEP は測定不可能なため、心電図 R 波から心音図の僧帽弁閉鎖音(音)までの時間(modified pre-ejection periods; mPEP)という新たな指標を定義し実測された PEP との相関関係を検討する研究計画を立案した。

2. 研究の目的

ベッドサイドでの循環管理は経験と勘に頼る割合が高い。心拍出量は循環管理の基本指標と考えられているが、予後改善効果は認め

られていない。しかも、非侵襲で簡便かつ経済的に測定することは不可能であり判断基準も個々の患者で異なるため循環管理技術を後世に伝えることも不可能である。これまで我々は脈波伝搬時間(心電図 R 波からプレシスモグラフ上昇点までの時間差)の呼吸性変動値が、輸液指標として使用できることを明らかにした。そして次の段階として、心収縮力の評価法を検討してきた。そこで、心臓の収縮開始から血液が駆出されるまでの時間(pre-ejection periods; PEP)が、心収縮力と相関するという報告に注目し、「心電図 R 波から心音図の僧帽弁閉鎖音(音)までの時間が、PEP と相関する」という仮説を立て研究計画を立案した。本研究は、心収縮力を非侵襲的かつ簡便に測定する技術を開発し、全く新規の循環管理アルゴリズムを構築することが目的である。

3. 研究の方法

高知大学総合研究センター生命・機能物質部門動物実験施設内の中型動物実験室において、全身麻酔下の豚を用いて実験を施行する。平成 26 年度においては、小型マイクロフォンを用いた集音技術を開発した後、10 頭の豚を用いて心電図、食道または胸壁に装着した小型マイクロフォンから採取した心音から僧帽弁閉鎖音を同定し上行大動脈圧波形と比較検討する。平成 27 年度以降においては、10 頭の豚で超音波流量計を用いた腕頭動脈血流量と上行大動脈血圧、大腿動脈圧、肺動脈圧、中心静脈圧を輸血・輸液投与、血管収縮・拡張薬投与、急速脱血前後において新しいパラメーターと PEP との相関関係を検討する。その結果から、心電図と心音を基にした新しい循環管理アルゴリズムを作成する。循環管理アルゴリズムはコメディカルにも病態が理解しやすいように視覚に訴えるように作成する。

4. 研究成果

小型マイクロフォンを用いた研究では、心音図のスペクトラム解析において、SEF95 は $81 \pm 16 \text{ Hz}$ vs $64 \pm 11 \text{ Hz}$ (正常時 vs VAE 時) ($p < 0.05$)、中央パワー周波数は 37 ± 13 vs 34 ± 8 、平均パワー周波数は 43 ± 10 vs 35 ± 8 ($p < 0.05$)、最大パワー周波数は 33 ± 5 vs 32 ± 9 で、SEF95 と平均パワー周波数が VAE 時に有意に低値を示していた。また、空気注入後、心音図は平均 6 ± 2 秒後(平均 ± 標準偏差)に基線の乱れが生じ、ETCO₂ は平均 7 ± 2 秒後に低下を認め有意な差は認めなかった。また、本研究では心電図と血圧に著明な変化は認めなかった。以上の結果から周波数特性を考慮に入れ心音波形を自動解析することが可能であることを見出すことが出来た。m-PEP を QS1-3rd という新たな指標と定義し、PEP との間に $QS1-3^{rd}=7.62+0.92 \text{ PEP}$; =

0.91, $P < 0.0001$ という相関関係と、追従性を評価する 4-quadrant plots analysis にて追従率 92% (除外範囲 5ms) という結果を得ることが出来た。また、新たな指標である QS1-3rd と心収縮力 (LV dp/dt) の間に $LV\ dp/dt=3763.6-23.5\ QS1-3rd; \ r=0.82, \ p < 0.0001$ という関係性も明らかにすることが出来た。この結果より QS1-3rd は、心収縮力を評価する新たな指標であることが明らかとなった。

一方、循環管理アルゴリズムを作成するため心拍出量変化が捉えられるか否かの検討では、呼吸性変動値 (Pulsewave Transit Time Variation; PWTTV) と CO の相関性を脈圧変動 (Pulse Pressure Variation; PPV) と比較し、結果 Polar angle \pm Bias は $13.6 \pm 22.8^\circ$ 、 $21.5 \pm 19.7^\circ$ (PWTTV、PPV) で、一致率は 73.7%、60.5%であったことから PWTTV、PPV は、CO を捉える新たな循環パラメーターで臨床応用も可能と考えられた。

また、別の解析法では心拍出量変化と PWTTV 変化に以下の関係があることが明らかとなった。心拍出量変化 = $-232.7 \ln(\text{PWTTV 変化}) + 1174.9$ 、 $R^2 = 0.5095$ 回帰曲線と Polar plot analysis を用い Exclusion zone を $< 15\%$ とした結果では、回帰曲線は $CO = -0.84\ \text{PWTT} - 0.26$ ($r=0.62\ p<0.001$) で、Polar angle \pm Bias は $13.6 \pm 22.8^\circ$ 、一致率は 73.7%であった。このことより PWTTV の変化から心拍出量変化を定量的に計算することが可能であることが示された。PWTTV は心拍出量変化を捉える新規循環パラメーターと考えられた。

一方で、循環パラメータの人工呼吸による影響を調べたところ、10%以上の心拍出量変化を有意な変化と定義し、心拍出量変化の予測能は Receiver Operating Characteristics curve (ROC 曲線) を用いた結果では、ROC 曲線の Area under the curve (AUC) は、 $PPV0.718$ 、 $PWTTV0.737$ であった。また、Cut off 値は、 $PPV14\%$ (感度 67%、特異度 77%)、 $PWTTV13\%$ (68%、69%) であった。このことから、PWTTV は、PEEP 負荷による 10%以上の心拍出量変化を PPV と同程度の精度で予測することが可能な完全非侵襲循環パラメーターであると考えられる。

以上の結果を総合し PEP と共に PWTT、PWTTV を統合してアルゴリズムを構築することにより循環管理の基本である 前負荷の変化、後負荷の変化、心収縮力の 3 項目をそれぞれ非侵襲的に捉えることが可能であり適切な循環管理が実現するものと考えられた。

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 0 件)

[学会発表](計 4 件)

山下幸一：循環モニタリングの問題点. 日本臨床麻酔学会第 36 回学術大会 2016.11.3 - 5 高知県立文化ホール (高知県高知市) (シンポジウム(8)「周術期循環管理の未来」)

山下幸一, 矢田部智昭, 立岩浩規, 田村貴彦, 阿部秀宏, 横山正尚: 脈波伝搬時間により脈圧変化を予測できるか?. 第 43 回日本集中治療医学会学術集会 2016.2.11-14 神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市)

山下幸一: Post-Intensive Care Syndrome. 第 43 回日本集中治療医学会学術集会 2016.2.11-14 神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市) (ワークショップ 2 -Post-Intensive Care Syndrome)

山下幸一, 田村貴彦, 矢田部智昭, 阿部秀宏, 河野崇, 横山正尚 心音図を用いた非侵襲的心収縮力モニタリングの検討. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会 2015.5.28 - 30 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
www.kochi-ms.ac.jp/~fm_ansth

6. 研究組織

(1)研究代表者

山下幸一 (YAMASHITA koichi)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・准教授
研究者番号：80335950

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()