

博士論文

内頸静脈における血管断面積心拍性変動を用いた
循環血液量の評価

徳永蔵人

内頸静脈における血管断面積心拍性変動を用いた
循環血液量の評価

東京大学大学院博士課程医学系研究科外科学専攻

指導教員 森村尚登 教授

申請者 徳永蔵人

目次

第 1 章 要旨	p4
第 2 章 序文	p5
第 3 章 方法	p13
第 4 章 結果	p26
第 5 章 考察	p38
第 6 章 略語一覽	p47
参考文献	p49
謝辞	

第1章 要旨

循環血液量評価は循環動態の不安定な患者において重要な評価項目である。

本研究では自己血貯血施行時の患者において、超音波による内頸静脈断面積の心拍性および呼吸性変動による循環血液量評価を行った。心拍数変動や脈圧変動に比較して、内頸静脈断面積の心拍性変動による循環血液量評価は脱血による循環血液量の減少時だけでなくその後の輸液負荷時にもより鋭敏であることを確認した。更に呼吸性変動と心拍性変動を分離する解析手法を確立し、心拍性変動の循環血液量評価が呼吸性変動に比較し有用であることを確認した。以上より内頸静脈断面積の心拍性変動は循環血液量評価において有用である可能性があることを示した。

第2章 序文

循環血液量評価

適正な循環血液を維持することの主な目的は perfusion と oxygen delivery であり重要臓器への組織還流を維持し酸素需要を満たすことである¹。不十分な輸液と酸素投与が臓器不全を起こし予後を悪化させる。適正な循環血液量管理が予後に関連することは、循環動態が不安定な救急、集中治療、麻酔領域における臨床研究で数多く報告されており、これまで様々な研究がなされてきた²。予後を改善するために必要なことの一つに、循環血液量低下を早期に認知し perfusion と oxygen delivery を改善させることが挙げられるが、心拍数や血圧などの身体所見や血液検査から早期認知することは困難であり、より鋭敏な早期の循環血液量低下の認識手法が重要になる^{3,4}。正確な循環血液量評価を行うために必要なモニタリング指標が検証されてきているが、循環血液量のゴールドスタンダードが定まっていない状況であり、予後の改善するために何を指標にすべきかは、いまだ重要な臨床的課題として残されている⁵。これまで循環血液量低下を疑う場合、fluid challenge といわれる輸液負荷を用いた循環血液量評価が集中治療や麻酔科領域を中心に行われてきた。その基本原理は Frank-Starling 曲線に基づくものであり、輸液負荷による前負荷が心拍出量の増加を来すかどうかを指標としたものである^{6,7}。

循環血液量の評価を正確に行うために多くのモニタリング機器が開発されている(表1)。侵襲的なものとしては肺動脈カテーテルがあり central venous pressure (CVP)、pulmonary artery pressure (PAP)、pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)、cardiac output (CO)などが測定でき古典的な循環血液量評価の方法として有効性の評価は数多くなされてきたが、予後改善において有用であるという結論に至っていない⁸。より低侵襲なものとして、中心静脈からの熱希釈法を利用した心拍出量測定したモニタリング機器⁹、一回拍出量変化を解析した stroke volume variation (SVV)測定¹⁰、脈圧の呼吸性変動を解析した pulse pressure variation (PPV)測定などが開発されてきた¹¹。これらは特殊な機器が必要なことや肺動脈カテーテルより低侵襲とはいえ血管内にカテーテルを留置するという侵襲があることが欠点として挙げられる。近年、非侵襲的なモニタリング機器も開発されており Thoracic Electrical Bioimpedance (TEB)の原理を用いて大動脈を流れる赤血球の伝導性変化を測定し心拍出量を測定するもの¹²や volume clamp method と光電式容積脈波記録法を用いて心拍出量を推定するものが開発されている¹³。

非侵襲的な機器の中でも超音波は様々な臓器の評価において一般的に使用され、これまで心拍出量や循環血液量評価の研究においても数多くの報告がされている¹⁴⁻¹⁶。特に inferior vena cava (IVC)の呼吸性変動は簡便な循環血液量の評価や CVP の推定などに使用されてきた^{17,18}。しかしながら IVC の呼吸性変動の有

用性に関しては、否定的な報告も数多くあり評価は一定していない¹⁹。また IVC の呼吸性変動測定に関し横隔膜が呼吸に伴い移動することによる測定部位の変動や高度肥満、腸管ガスによる測定の困難さなどの制約もあることが指摘されている²⁰。一方、internal jugular vein (IJV)を利用する手法が近年提案されていて、体表に近く他臓器の影響を受けにくいことから簡便かつ確実に測定でき臨床応用性が高いと思われる。IJV の呼吸性変動を用いて CVP を推定する方法も提案されている^{21, 22}。これらの従来から存在する Louis 角を用いた CVP 測定に超音波により高 CVP 圧でも測定できるようにする手法や挿入した中心静脈圧との比較による CVP との相関性を比較したものであるが、これらの手法には CVP を厳密に測定できないことや IJV を用いた計測はカテーテル挿入患者や、頸部手術や放射線治療の既往があると血管拡張が制限され施行できないという欠点がある。

循環血液量の評価を行う研究では、実際の出血環境を人為的に作成し行うことが理想ではあるが、人を対象に行うことは倫理的にも困難である。動物実験によって出血環境を作成することは可能であるが、人を対象とする場合は集中治療領域の重症患者が対象となり得るが、様々な臨床要素が混在しているために評価は困難である^{23, 24}。最近では状態の安定した患者の出血モデルとして、一定量の除水を行う透析患者や、予定された量の血液を喪失する自己貯血・献血患者

を用いる研究が報告されている^{25,26}。透析患者での除水は比較的大量の除水を行える一方時間は2-3時間と長時間必要とし、逆に自己貯血・献血患者を用いる手法では比較的小量の貯血である一方短時間という実際の出血環境に比較的近い状況を模擬できる。またこれらの研究は呼吸性変動かつ除水や脱血時のみの評価が大半である。

分類	一般商品名	測定原理
右心室カテーテル法 脈圧	Swan-Ganz カテーテル	直接右心系圧測定
		熱希釈法による心拍出量測定
	PiCCO, EV1000, LiDCO	動脈カテーテルと中心静脈カテーテルを用いた熱希釈法またはリチウム希釈による心拍出量測定
	FloTrac, PRAM, PalsioFlex	動脈カテーテル脈圧解析による心拍出量測定
非侵襲	Neflin, CNAP, T-line	橈骨動脈や指動脈の非侵襲的圧測定解析による心拍出量測定
超音波		
ドップラー	CardioQ	経食道ドップラーエコーによる下行大動脈血液流速測定
		経胸壁心ドップラーエコーによる持続心拍出量測定
	USCOM	心エコー
	ClariTEE	ディスポーザブル経食道エコー
Fick 法	NICO	人工呼吸器回路内の CO ₂ 排泄量測定による心拍出量測定
	DDG analyzer	経静脈インドシアニングリーン(ICG)投与後色素希釈法を用いた心拍出量測定
生体インピーダンス法	BioZ, NICOM, Aesculon	胸郭内水分量変化に対する電気抵抗の変化を利用した心拍出量測定
容積脈波記録法	MASIMO	パルスオキシメーターの呼吸性変動を利用した循環血液量評価

表 1 現在臨床応用されている循環動態測定機器

心拍性変動に関する先行研究

大静脈の断面における径および面積において呼吸性変動成分以外に心拍性変動成分が存在することが知られている²⁷。心拍性変動成分は短時間成分であることから解析が容易ではなく、循環血液量評価における報告は乏しい。我々は更に迅速に測定することを目的として超音波を用いた静脈の血管径・面積の心拍性変動による循環血液量の評価に関する研究を行ってきた。第一に、健常者を対象にした IVC の心拍性変動を解析した²⁸。8 名の健常者を 6 時間程度 30℃の温室で飲水制限をした後、Passive leg raising (PLR)と medical anti-shock trouser を使用して、血管内脱水とそれに続いて静脈還流を増加させるモデルを作成した。結果、IVC の断面積において心拍性変動の変化率が静脈還流増加と有意に関連していた。この研究では IVC 描出に肥満や腸管ガスなどによる困難さが課題であることがわかり、次に IJV の心拍性変動による研究を行った²⁹。IVC 測定対象とは異なる 11 人の健常者に実験の 3 時間前から飲水制限を行った。安静仰臥位で測定、その後一分間の運動負荷後に再測定、その後 80℃のサウナに 20 分滞在し最終測定をおこなった。サウナでの脱水処置により、IJV の心拍性変動が有意に変化しており、同様に stroke volume (SV)、IVC の呼吸性変動と CVP の変化率にも有意な変化が観察された。IJV の面積の心拍性変動変化率は SV と強い相関関係が見られた。しかし、これらの研究では直接循環血液量が減少また増加した環

境下では検証されていない。静脈血管を利用した報告では peripheral venous analysis (PIVA)という特殊手法を用いた報告がある。PIVA は末梢静脈圧変動を利用した手法でありフーリエ変換を用いて心拍性変動成分を抽出解析しその圧変動が脱血により小さくなることが指摘されているが呼吸性変動と比較された検証はされていない。これまでの大静脈における心拍性変動に関する研究を表 2 に示す。

モデル	評価方法(使用部位、機器、評価項目、デザイン)	結果
健常人における脱水処置と下肢挙上 ²⁸	IVC、超音波、 呼気時面積変動評価 脱水処置後と間接的静脈還流増加との比較	呼気時の心拍性変動は有意に低下
健常人における暑熱環境下での運動負荷 ²⁹	IVJ、超音波、 呼気時面積変動評価・SV・CVP・IVC 呼吸性変動、 脱水処置前後比較	呼気時の心拍性変動は有意に増加 SV・CVP は有意に低下 IVC 呼吸性変動増加は有意に増加
透析患者における除水 ³⁰	末梢静脈血管、静脈圧センサー、 PIVA・末梢静脈圧、 除水前後評価	PIVA は末梢静脈圧と比較し ROC の AUC 値が高い
動物実験(ブタにおける脱血と自己血投与) ³¹	末梢静脈血管、静脈圧センサー、 PIVA、心拍数、平均動脈圧、Shock index 脱血、自己血投与、追加補液評価	PIVA において 自己血投与後と追加補液比較で 有意差がみられた。

表 2 心拍性変動に関する先行研究一覧

本研究の目的

これまでの我々の先行研究では実際の循環血液量低下の状況、輸液負荷の状況における心拍性変動の有用性に関する評価がなされていないため実際の出血環境を想定した自己血貯血患者において心拍性変動の有用性を検証するため仮説 1 に対する「研究 1」を計画した。更に、これまで脱血患者の循環血液量評価は呼吸性変動の脱血時のみしか評価されていないため心拍性変動が輸液負荷時に有用であるかを「研究 1」に追加した。また呼吸性変動と心拍性変動の比較はこれまでされていない。心拍性変動が呼吸性変動に比較し有用であるかを検証するために仮説 2 に対する「研究 2」を計画した。

1. 自己貯血を行う患者において、IJV 横断面の心拍性変動は循環血液量の減少を早期に検出する指標であり、輸液反応性の指標にもなりうる。
2. 自己貯血を行う患者において、IJV 横断面の心拍性変動は呼吸性変動よりも鋭敏に循環血液量の低下を感知し、輸液反応性を予測しうる。

第3章 方法

対象患者

東京大学医学部附属病院輸血部において術前自己貯血を施行する要輸血待機手術患者を対象とした。一回貯血量は、当院でのプロトコールに従い、身長・体重から換算した循環血漿量の13%以内とし上限400mlの自己貯血が行われた。

除外基準は妊婦、不整脈患者、先天性心疾患患者、頸部の放射線治療や外科治療歴のある患者、自己貯血の中断あるいはデータ収集が十分に行えなかった患者とした。本研究は東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得ている（承認番号: 10543）。エントリーした患者全てから書面による同意を得た。

先に述べた2つの研究目的を検証するため、2つの期間において患者のエントリーを行った（以降、「研究1」、「研究2」とする）。「研究1」においては、2014年8月から2015年1月までに以下に述べる測定方法で輸血部スタッフ二名により同意書を取得し施行した全症例の4秒間記録された超音波データを用いた。

「研究2」においては、呼吸性変動の評価のために記録時間を延長する必要があるため、2017年10月から2018年3月までに同様の方法で救急科スタッフ一名により同意書を取得し施行した全症例の10秒間測定された超音波データを用いた。

患者情報

年齢および性別に加えて、自己貯血施行前に測定された血中ヘモグロビン濃

度、体重、身長、これらの数値から計算された循環血液量を電子カルテから取得した。

測定方法

患者は施行前に術前診察で耐術能ありと判断されており、更に自己貯血可能か事前に採血・問診等で貯血が可能か確認されている。患者はベット上で仰臥位なり数分休息し末梢静脈に穿刺し自然滴下で貯血を開始し、貯血終了後300ml以上の貯血患者では500mlの細胞外液、それ以下では250mlの細胞外液が30分かけて自然滴下で投与された。輸液後抜針し止血を15分後に確認し帰宅。貯血前(T0)・半量貯血後(T1)・全量貯血終了後(T2)・500ml輸液後(T3)・止血後(T4)の5時点で超音波検査を施行した。半量貯血は貯血量測定器で確認され、止血後(T4)は輸液後15分で測定した。右鎖骨上窩から一横指頭側に垂直に超音波プローベをあて右内頸静脈短軸像を描出しB-modeで超音波画像を記録した。測定の再現性を高くするために測定プローベに一横指分のシリコンを水平に装着し鎖骨からの距離を一定かつ測定部位に直接圧迫がかからないよう対応した。頸部も回旋により内頸静脈の径が変動するため出来るだけ正面視していただいた。「研究1」では呼気時を4秒間測定、「研究2」では吸呼気含め10秒間の記録を行った。各時点で血圧、脈拍も測定した。超音波機器はSonoSite M-Turbo (FujiFilm SonoSite, Tokyo, Japan)、linear probe (HFL38x/13-6MHz; FujiFilm

SonoSite)を使用した。

測定のタイムライン、測定機器、測定のデモ画像を図1,2に示す。

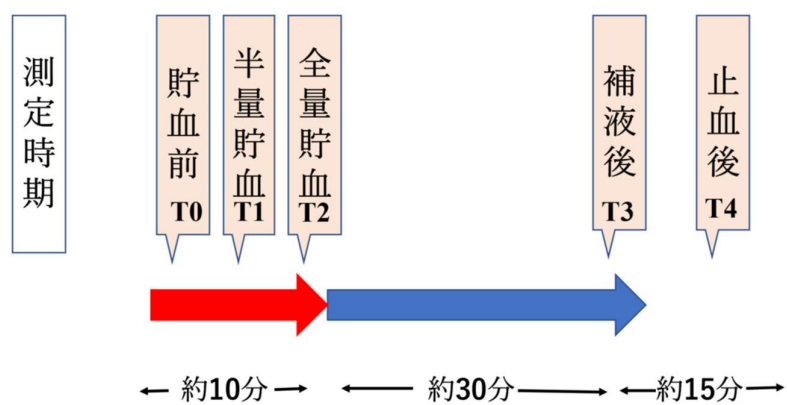


図1 エコー施行時タイムライン



図2 使用機器と実際の施行デモ

ソフトウェア

画像解析は東京大学大学院工学系研究科精密工学専攻で開発されたソフトウェアを基に更に名古屋工業大学大学院工学研究科情報工学専攻と共同で改良を行ったソフトを使用した(図3)。内頸静脈の輪郭を8点選択し、その点を制御点としてコンピュータ上でのなめらかな曲線の描画などに広く用いられるベジエ曲線を生成し初期輪郭を設定した。動的輪郭モデルである snakes によるセグメンテーションを行い最終輪郭を決定し、その抽出した輪郭構成点を元にテンプレートを設定した。テンプレートマッチングを用いて輪郭追跡を行う手法の一環である Speckle tracking を行い、先に作成したテンプレートを元に輪郭抽出部

位を特定し、抽出した輪郭を元に snakes による輪郭抽出を行った。このように手動による初期輪郭設定以降は snakes、テンプレート作成、Speckle tracking、snakes の繰り返しによる自動処理によって経時的な輪郭抽出を行った³²。面積と周囲径を自動抽出し excel の CSV file に記録しその変動を解析した(図 4)。

「研究 1」では初期輪郭をベジエ曲線による自動解析から手動に変更描画し snakes で修正する手法で解析成功率を上昇させた。「研究 2」では急激な変動や境界が不明瞭な際に解析頻度を上昇させるためベイズの推定を利用した condensation algorithm(図 5)をテンプレート作成に代用して解析を行った。

まだ自動解析が不可能な症例に対しては手動で境界を描画し面積と周囲径を測定する代替ソフトも作成し 0.1 秒毎の解析を行った。解析は「研究 2」でデータ取得した救急科スタッフがすべて行った。

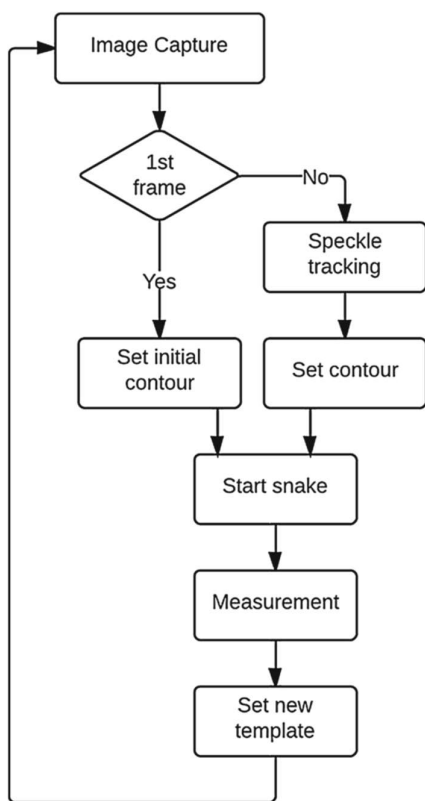


図3 画像解析ソフトウェアのシステム

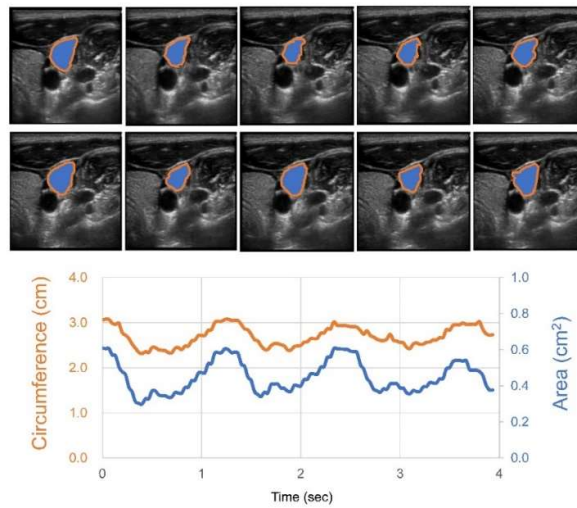


図4 内頸静脈血管画像と自動認識・解析

4秒間の波形解析（「研究1」）

静脈境界は snakes と speckle tracking 手法を用いた自動追跡プログラムを用いて自動認識した。同時に面積と周囲径を計算。青線が面積、オレンジ線が周囲径を示す。

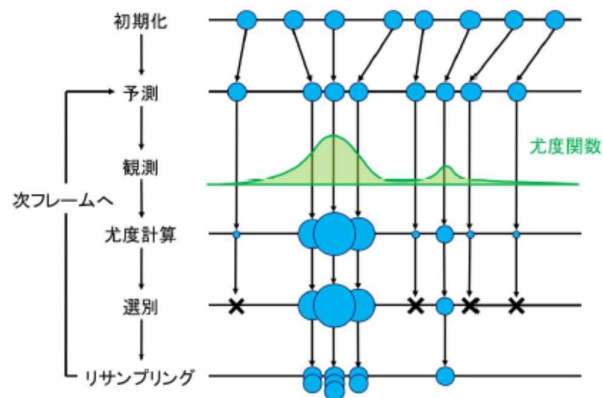


図5 condensation algorithm のイメージ

波形分離

「研究 2」では心拍性変動と呼吸性変動の波形の分離ためにフーリエ変換の一種である fast fourier Transform (FFT) を内頸静脈面積の測定データに実施し、FFT から解析した周波数帯を参考に band pass filter (BPF) で内頸静脈面積測定データにフィルター処理を行った。まず、心拍性変動と呼吸性変動の周波数帯を同定するために、内頸静脈面積の測定データに対して心電図における心拍変動の周波数領域解析にすでに広く用いられている FFT を実施した。FFT の結果で示された周波数分布のうち、心拍数および呼吸数の実測値に近い周波数帯に振幅のピークがある周波数をそれぞれ心拍性変動の周波数および呼吸性変動の周波数とした。次に、非侵襲的な脈波や血圧測定に利用されている特定の周波数帯のみのデータを抽出する BPF を実施し、内頸静脈面積の心拍性変動と呼吸性変動を分離し心拍性変動のデータと呼吸性変動のデータを抽出した。プログラミングは MATLAB software (MATLAB 2009a; MathWorks, Natick, MA, USA) を使用した。

静脈変動成分には呼吸性変動と心拍性変動以外に静脈弁や筋収縮、交感神経作用が存在する。その中で呼吸性変動成分と心拍変動成分を独立して抽出することが出来る FFT と BPF を用いた実例を図 6 に示す。

この手法では呼吸性変動が定常流成分を含んだ面積変動を示し、心拍性変動は静脈性変動の基線を 0 とした面積変動を示すため面積変動の絶対値の前後比

較を行った。具体的には図 7 を参考に呼吸性変動は約 1cm^2 を基線とし変動、心拍性変動は 0cm^2 を基線として変動している。そのため面積変動の絶対値の平均を心拍性変動と呼吸性変動で比較した。

また FFT だけでは上記理由により正確な呼吸性変動と心拍性変動を比較できないことや FFT だけでは同周波数成分しか抽出できない柔軟性のない手法のため、FFT 周波数分布のうち、呼吸数および脈拍数の実測値に近い周波数帯での振幅のピークをとらえ、そのピークの周波数前後を含む周波数帯で BPF を設定して呼吸性変動と心拍性変動を抽出する手法を今回新たに考案した。

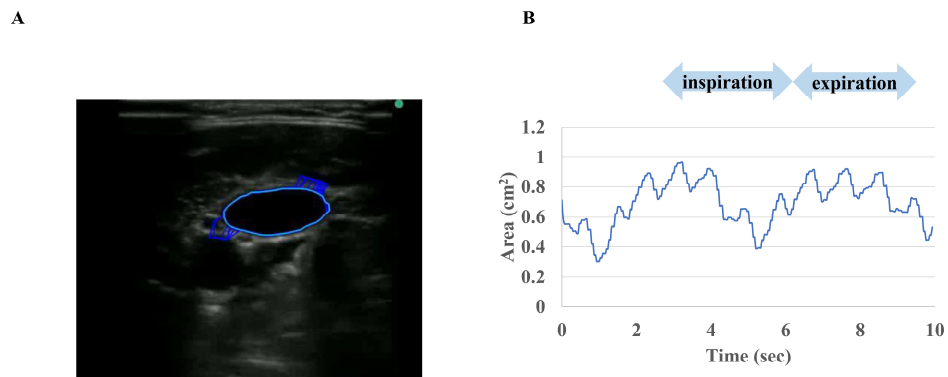


図 6 内頸静脈血管画像と自動認識・解析

10 秒間の波形解析（「研究 2」）

(A)内頸静脈自動認識。静脈境界は snakes と speckle tracking 手法を一部改良した自動追跡プログラムを用いて自動認識を行った。(B) 内頸静脈面積。

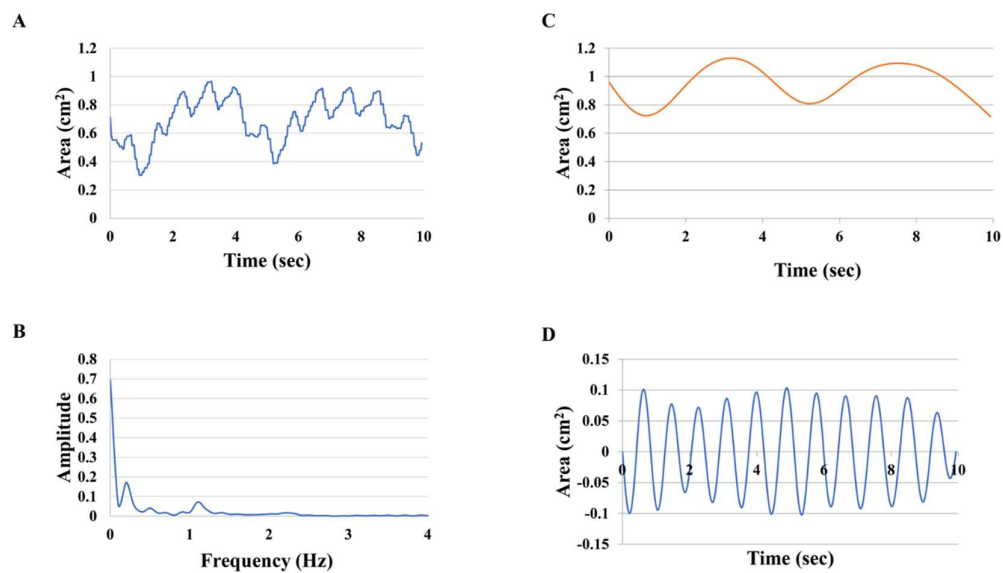


図 7 内頸静脈波形分析

(A) 内頸静脈波形 (B) 内頸静脈波形 FFT 解析

(C) 内頸静脈波形呼吸性変動抽出 (D) 内頸静脈波形心拍性変動抽出

IJV, Internal Jugular Vein; FFT, fast fourier transform

統計学的解析

結果は平均 ± 標準偏差または中央値（四分位）で示した。超音波検査にて得られたデータは、下記のように定義した変数として評価した(図 8, 9)。

「研究 1」

1. IJVa Max, IJVa Min

呼気時心拍周期におけるIJV面積(IJV area)の最大、最小

2. IJVc Max, IJVc Min

呼気時心拍周期におけるIJV周囲径(IJV circumference)の最大、最小

3. CIa (collapse index area)

各心拍周期での面積の変化率, $(\frac{\text{最大}-\text{最小}}{\text{最大}})$

4. CIc (collapse index circumference)

各心拍周期で周囲径の変化率, $(\frac{\text{最大}-\text{最小}}{\text{最大}})$

「研究 2」

1. FFTr, FFTc:

FFT 分析で抽出した呼吸性変動成分(FFT respiratory)と心拍性変動成分

(FFT cardiac)の面積

2. IJVa-r-pre, IJVa-c-pre

分離前(FFT、BPF 施行前)呼吸性変動と心拍性変動のそれぞれの

各周期の平均面積

3. IJVa-r-post, IJVa-c-post

分離後(FFT、BPF 施行後)呼吸性変動と心拍性変動のそれぞれの

各周期の平均面積

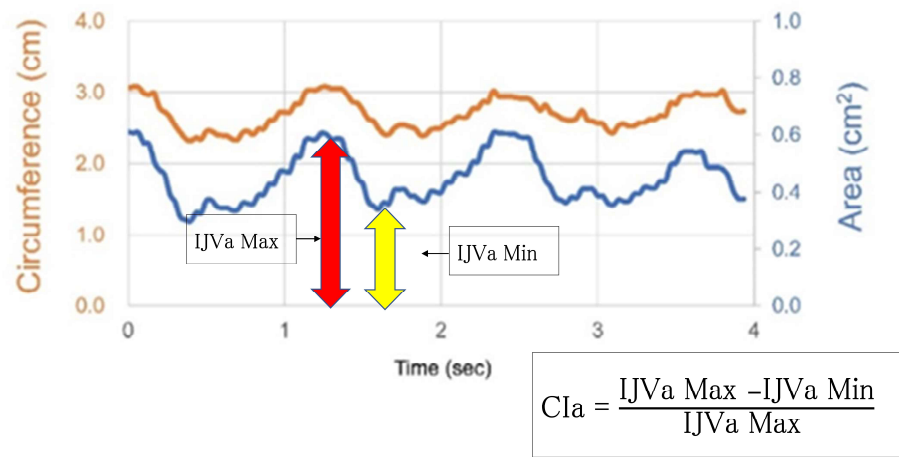


図8 IJVa Max, IJVa Min, CIa の変数定義

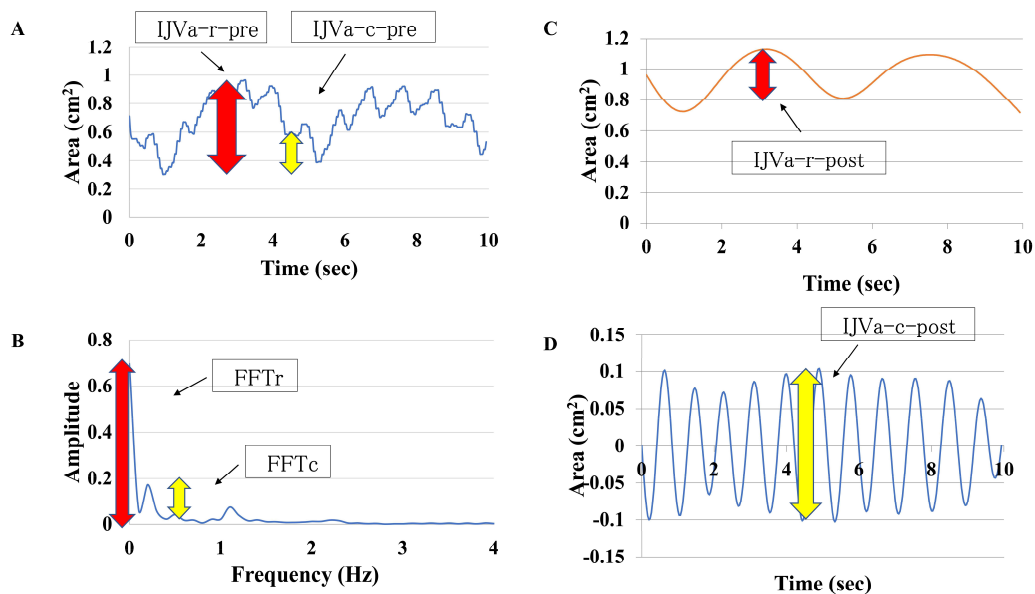


図 9 IJVa-r-pre, IJVa-c-pre, FFTr, FFTc, IJVa-r-post, IJVa-c-post の変数定義

(A) 内頸静脈波形 IJVa-r-pre, IJVa-c-pre (B) 内頸静脈波形 FFT 解析 , FFTr, FFTc,
(C) 内頸静脈波形呼吸性変動抽出 IJVa-r-post (D) 内頸静脈波形動脈性変動抽出,
IJVa-c-post

両側 p 値が 0.05 未満を統計学的に有意と定義した。2 群間の差異に対する有意差検定は Wilcoxon の順位和検定、3 群以上の比較は Bonferroni 法での補正を用い各ペアの有意差の有無を評価した。相関分析は Spearman の順位相関係数を用いた。これらの解析は JMP13.0 (SAS Institute, Cary, NC)を用いて実施した。

第4章 結果

研究1. 自己貯血患者での心拍変動の評価

「研究1」では自己貯血患者140名のうち104名の解析を行った。除外理由を患者フローチャート（図10）に示す。施行前の患者背景は表3に記載する。心拍数、血圧、脈圧とCIa、CIcの経過表を表4に記載する。脈圧は貯血にて低下し輸液により上昇、心拍数や血圧は貯血にて低下したが輸液による変化がみられなかった。CIa、CIcは貯血により上昇し輸液により低下した。全量貯血終了後（T2）との比較においてCIa、CIcに関しては脱血のみならず輸液における変化でも統計学的有意差を示していた。心拍数、血圧、脈圧は貯血による有意差は認めたが、輸液による有意差は認めなかった。IJVの面積と周囲径の変動は表5に記載する。同様に、全量貯血終了後（T2）との比較において貯血のみならず輸液における変化でも統計学的有意差を示していた。

また脱血前(T0)を基準とした変化率でもCIa、CIcは、心拍数や脈圧、平均血圧より変化率が高く、体循環血液量の変化を示すより鋭敏な指標である可能性が示された（表6）。

全量貯血後ではCIa、CIcが年齢あるいはbody mass index (BMI)と中等度の相関関係を示したので、年齢とBMIに関して層別化解析を行った（表7,8）。年齢とBMIには相関はみられなかった。年齢を65歳以上と65歳未満、BMIを18.5

未満と 18.5 以上 25 未満、25 以上に分類して解析した。年齢が 65 歳未満、BMI が 18.5 以上 25 未満のみ貯血前(T0)と補液後(T3)で全量貯血終了後 (T2) との比較において有意差が見られた。IJV の面積と周囲径の変動の層別解析は表 9.10 に記載する。BMI 25 以上では全量貯血終了後 (T2) との比較において他の時点と有意差が見られず、年齢が 65 歳以上では全量貯血終了後 (T2) との比較において補液後 (T3) 以外に有意差は認めなかった。

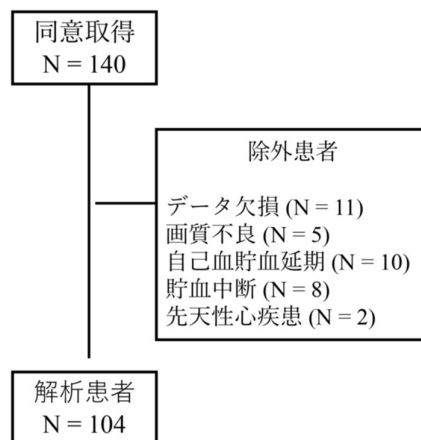


図 810 フローチャート

表 3 貯血開始前の患者背景

患者背景	n = 104
年齢 (yr)	50.2 ± 16.6
女性/男性	84/20
身長 (cm)	159 ± 9
体重 (kg)	56.5 ± 11.3
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 4.2
Hb (g/dl)	13.3 ± 1.4
心拍数 (/min)	72.1 ± 11.9
平均血圧 (mmHg)	87.1 ± 12.0

BMI, body mass index; Hb, hemoglobin

表 4 貯血各時点での各種パラメーターと心拍性変動率の推移

	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
心拍数 (/min)	71 (64–80) *	67 (62–76)	68 (62–76)	67 (60–73)	66 (60–76)
平均血圧 (mmHg)	86 (79–93) *	81 (75–88)	80 (73–87)	79 (71–88)	80 (73–88)
脈圧 (mmHg)	52 (43–63) *	46 (38–56)	44 (37–54)	48 (41–56)	49 (39–57)
CIa (%)	15.6 (9.7–21.5) *	18.9 (12.5–32.5)	21.0 (11.4–35.0)	14.7 (8.5–22.5) *	17.0 (10.0–29.7)
CIc (%)	7.2 (4.6–10.1) *	9.3 (5.5–14.9)	9.5 (5.6–15.0)	6.8 (4.6–9.5) *	7.9 (5.0–12.3)

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

CIa, collapse index area; CIc, collapse index circumference

表 5 貯血各時点での心拍性変動固有値の推移

	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
IJVa Max (cm ²)	0.92 (0.6–1.42) *	0.67 (0.41–1.06) *	0.55 (0.32–0.86)	1.15 (0.80–1.49) *	0.95 (0.56–1.42) *
IJVa Min (cm ²)	0.77 (0.46–1.22) *	0.54 (0.27–0.88) *	0.43 (0.20–0.73)	0.96 (0.63–1.36) *	0.80 (0.40–1.18) *
IJVa Mean (cm ²)	0.85 (0.52–1.34) *	0.60 (0.34–0.97) *	0.48 (0.27–0.76)	1.06 (0.73–1.45) *	0.89 (0.48–1.31) *
IJVc Max (cm)	4.25 (3.63–5.02) *	3.70 (3.07–4.65) *	3.51 (2.68–4.29)	4.57 (3.93–5.22) *	4.28 (3.43–5.05) *
IJVc Min (cm)	3.94 (3.12–4.69) *	3.35 (2.58–4.25) *	3.11 (2.25–3.85)	4.26 (3.58–5.05) *	3.98 (3.00–4.85) *
IJVc Mean (cm)	4.13 (3.28–4.86) *	3.53 (2.84–4.45) *	3.33 (2.51–4.06)	4.44 (3.75–5.13) *	4.09 (3.25–4.96) *

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

IJVa, internal jugular vein area; IJVc, internal jugular vein circumference

表 6 貯血前 (T0)からの経時的変化率

	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
CIa	1.27 (0.87–1.81)	1.26 (0.88–2.19)	0.89 (0.67–1.22) *	1.09 (0.70–1.65)
CIc	1.24 (0.89–1.80)	1.36 (0.76–2.14)	0.89 (0.71–1.22) *	1.10 (0.68–1.60)
心拍数	0.94 (0.90–1.00) *	1.06 (1.00–1.11)	0.93 (0.88–1.01) *	0.93 (0.88–0.99) *
平均血圧	0.94 (0.90–1.00)	0.93 (0.89–0.97)	0.93 (0.87–0.98)	0.93 (0.87–0.99)
脈圧	0.88 (0.77–1.04)	0.87 (0.73–1.02)	0.93 (0.79–1.09) *	0.93 (0.80–1.07)

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

CIa, collapse index area; CIc, collapse index circumference

表 7 心拍性変動との相関関係

	CIa		CIc	
	rs	p value	rs	p value
年齢 (yr)	-0.48	<0.0001	-0.49	<0.0001
BMI (kg/m ²)	-0.33	0.0006	-0.30	0.0022
Hb (g/dl)	0.12	0.2259	0.05	0.6304
貯血時間 (min)	0.10	0.2987	0.11	0.2731
貯血量 (ml)	-0.04	0.6517	-0.01	0.9289

CIa, collapse index area; CIc, collapse index circumference; BMI, body mass index;
Hb, haemoglobin

表 8 心拍性変動の層別解析

CIa (%)	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
BMI \geq 25 (n=23)	15.0 (6.4–27.6)	7.9 (6.0–17.5)	13.0 (7.2–21.9)	9.3 (4.9–22.4)	12.4 (6.3–27.1)
25>BMI \geq 18.5 (n=64)	15.6 (10.5–20.9) *	22.0 (14.0–33.0)	23.8 (11.8–36.2)	14.8 (8.8–22.6) *	15.7 (10.6–28.2)
18.5>BMI (n=17)	18.4 (12.1–31.8)	26.2 (13.9–35.4)	23.2 (18.6–48.4)	15.2 (10.6–22.6)	21.6 (17.9–31.6)
年齢 \geq 65 (n=27)	10.8 (6.5–20.4)	8.3 (5.8–21.5)	9.5 (6.9–18.1)	9.2 (5.4–21.4)	8.0 (5.9–19.9)
65>年齢 (n=77)	16.7 (11.2–23.7) *	22.7 (15.3–35.9)	26.3 (16.3–37.7)	15.7 (10.1–22.7) *	19.9 (12.5–31.0)
CIc (%)	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
BMI \geq 25 (n=23)	6.6 (3.6–10.5)	6.6 (3.1–8.1)	5.5 (3.6–11.5)	4.8 (3.0–8.8)	6.4 (2.8–11.3)
25>BMI \geq 18.5 (n=64)	7.2 (4.9–10.0) *	10.4 (6.6–15.6)	11.2 (6.4–16.9)	6.9 (4.8–9.7) *	7.6 (5.0–13.3)
18.5>BMI (n=17)	7.9 (4.6–12.2)	11.5 (8.0–16.5)	11.5 (7.8–22.3)	7.3 (5.9–10.4)	10.8 (7.6–13.4)
年齢 \geq 65 (n=27)	4.6 (3.1–9.9)	4.4 (3.1–8.6)	4.7 (2.7–8.2)	4.8 (2.8–8.8)	5.2 (2.5–7.7)
65>年齢 (n=77)	8.1 (5.4–10.5) *	11.0 (7.4–16.3)	12.0 (7.8–18.9)	7.3 (4.9–10.5) *	8.9 (5.9–14.1)

*, p<0.005 T2 との比較 Bonferroni 補正後

CIa, collapse index area; CIc, collapse index circumference; BMI, body mass index

表 9 心拍性変動固有値の BMI 別層別解析

		T0	T1	T2	T3	T4
		脱血前	半量貯血	全量貯血	補液後	止血後
IJVa Max (cm ²)	BMI ≥ 25	1.09	1.00	0.86	1.27	1.14
		(0.74–1.52)	(0.49–1.56)	(0.47–1.42)	(0.75–1.83)	(0.58–1.44)
	25>BMI ≥ 18.5	0.95 *	0.63 *	0.56	1.15 *	0.95 *
		(0.61–1.38)	(0.42–1.0)	(0.33–0.83)	(0.82–1.49)	(0.57–1.44)
	18.5>BMI	0.78 *	0.59 *	0.40	0.89 *	0.69 *
		(0.51–0.94)	(0.36–0.95)	(0.24–0.53)	(0.70–1.36)	(0.46–1.29)
IJVa Min (cm ²)	BMI ≥ 25	0.97	0.88	0.72	1.10	0.89
		(0.51–1.41)	(0.36–0.1.49)	(0.34–1.27)	(0.55–1.56)	(0.54–1.34)
	25>BMI ≥ 18.5	0.83 *	0.48	0.43	0.98 *	0.82 *
		(0.49–1.21)	(0.26–0.83)	(0.21–0.66)	(0.64–1.37)	(0.41–1.19)
	18.5>BMI	0.63 *	0.45	0.19	0.79 *	0.54 *
		(0.39–0.74)	(0.23–0.78)	(0.16–0.42)	(0.56–1.20)	(0.31–1.10)
IJVc Max (cm)	BMI ≥ 25	4.48	4.30	4.00	4.66	4.41
		(3.68–5.17)	(3.50–5.08)	(3.25–5.04)	(3.90–5.53)	(3.35–5.02)
	25>BMI ≥ 18.5	4.15 *	3.70	3.55	4.58 *	4.29 *
		(3.66–5.02)	(3.06–4.63)	(2.63–4.17)	(4.05–5.20)	(3.50–5.14)
	18.5>BMI	3.87	3.39	2.93	4.30	3.55
		(3.27–4.48)	(2.88–4.22)	(2.41–3.43)	(3.67–4.94)	(3.26–5.16)
IJVc Min (cm)	BMI ≥ 25	4.14	4.04	3.55	4.42	4.18
		(3.15–4.98)	(3.09–4.94)	(2.85–4.90)	(3.56–5.26)	(3.17–4.85)
	25>BMI ≥ 18.5	3.93 *	3.34	3.15	4.30 *	4.10 *
		(3.20–4.78)	(2.58–4.14)	(2.25–3.76)	(3.61–5.02)	(2.97–4.82)
	18.5>BMI	3.70 *	3.01	2.60	3.97 *	3.16 *
		(2.86–4.11)	(2.49–3.95)	(2.00–3.12)	(3.31–4.65)	(2.72–4.91)

*, p<0.005 T2 との比較 Bonferroni 補正後

IJVa, internal jugular vein area; IJVc, internal jugular vein circumference; BMI, body mass index

表 10 心拍性変動固有値の年齢別層別解析

		T0	T1	T2	T3	T4
		貯血前	半量貯血	全量貯血	補液後	止血後
IJVa Max (cm ²)	age \geq 65	1.09	1.05	0.97	1.32 *	1.35
		(0.85–1.77)	(0.45–1.46)	(0.47–1.44)	(0.81–2.05)	(0.61–1.60)
	65>age	0.85 *	0.59 *	0.48	1.12 *	0.90 *
		(0.55–1.31)	(0.40–0.89)	(0.28–0.71)	(0.79–1.39)	(0.56–1.24)
IJVa Min (cm ²)	age \geq 65	0.97	0.95	0.87	1.20 *	1.12
		(0.67–1.45)	(0.35–1.34)	(0.43–1.34)	(0.72–1.94)	(0.58–1.43)
	65>age	0.72 *	0.47 *	0.34	0.91 *	0.74 *
		(0.43–1.10)	(0.26–0.77)	(0.18–0.55)	(0.63–1.21)	(0.39–1.06)
IJVc Max (cm)	age \geq 65	4.55	4.55	4.34	4.88 *	4.75
		(4.09–5.71)	(3.21–5.22)	(3.44–5.37)	(4.05–6.03)	(3.51–5.48)
	65>age	4.05 *	3.60 *	3.32	4.49 *	4.06 *
		(3.33–4.92)	(2.88–4.26)	(2.58–3.94)	(3.86–5.03)	(3.33–4.84)
IJVc Min (cm)	age \geq 65	4.34	4.36	4.08	4.81 *	4.53
		(3.91–5.15)	(2.85–5.01)	(3.23–5.08)	(3.87–5.86)	(3.26–5.18)
	65>age	3.82 *	3.20 *	2.85	4.16 *	3.73 *
		(2.93–4.59)	(2.44–3.96)	(2.08–3.52)	(3.50–4.59)	(2.96–4.40)

*, p<0.005 T2 との比較 Bonferroni 補正後

IJVa, internal jugular vein area; IJVc, internal jugular vein circumference; BMI, body mass index

研究 2．心拍性変動と呼吸性変動の比較

「研究 2」では「研究 1」と同条件において測定時間を延長し心拍性変動と呼吸性変動の比較を行った。97 名の患者の解析を行った。2 名が途中離脱と超音波画質不良を理由に除外された。施行前の患者背景は表 11 に記載する。心拍数、血圧、脈圧、呼吸数の経過表を表 12、呼吸性変動と心拍性変動の経過表を表 13 に記載する。波形変動成分の分離前後の心拍性変動と呼吸性変動は類似の時系列変化を示し、分離前の心拍性変動と呼吸性変動は最も循環血液量の少ない全量貯血終了後(T2)との比較において貯血前(T0)と止血後(T4)において統計学的有意な変化を示した。FFT 解析によって得られた心拍数は実際の心電図モニターで得られた心拍数と強い相関係数を示し($r_s = 0.88$)、呼吸数においても同様に強い相関関係を認めた($r_s = 0.70$)。図 9 に T0 での相関関係を示すが、そのほかの測定時点においても同様の有意な相関を認めた。従って、FFT 解析において心拍と呼吸の分離が高い精度で行われていると判断した。表 14 に FFT における各時点での面積の変化を示した。全量貯血終了後(T2)との比較において心拍性変動では貯血前(T0)以外では有意差を認めたものの呼吸性変動では有意差は認めなかった。分離後の呼吸性変動と心拍性変動を表 13 に示す。FFT・BPF 分離後の各時点での比較では FFT 解析時と同様に全量貯血終了後(T2)との比較において心拍性変動では他の時点との有意差を認めたものの呼吸性変動で

は他のすべての時点とも有意差は認めなかった。分離後の呼吸性変動と心拍性変動は貯血前(T0)を基準とした経時的な変化率も、全量貯血終了後(T2)との比較において心拍性変動では補液後(T3)・止血後(T4)で有意差を認めたものの呼吸性変動では有意差を認めなかった(表 15)。研究 1 と同様に、年齢、BMI で層別解析を行った(表 16)。心拍性変動において年齢が 65 歳未満、BMI が 18.5 以上 25 未満で全量貯血終了後(T2)と比較し半量貯血(T1)以外で有意差が見られ、「研究 1」の結果が「研究 2」においても再現された。

表 11 貯血開始前の患者背景

患者背景	n = 97
年齢 (yr)	49.9 ± 17.2
女性/男性	83/14
身長 (cm)	159 ± 7.8
体重 (kg)	59.0 ± 10.7
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.7
Hb (g/dl)	13.22 ± 1.3
心拍数 (/min)	74.9 ± 11.1
平均血圧 (mmHg)	92.0 ± 14.2

BMI, body mass index; Hb, hemoglobin

表 12 貯血各時点での各種パラメーターの推移

	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
心拍数 (/min)	71 (66–82) *	68 (62–75)	69 (63–77)	68 (61–75)	69 (63–75)
平均血圧 (mmHg)	91 (83–103) *	85 (79–94)	85 (78–94)	85 (77–95)	86 (79–99)
脈圧 (mmHg)	55 (48–67) *	49 (41–58)	48 (42–57)	54 (43–61) *	54 (45–59)
呼吸数 (/min)	14 (12–17)	15 (12–18)	15 (12–18)	14 (12–17)	14 (12–17)

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

表 13 貯血各時点での内頸静脈面積の心拍性変動と呼吸性変動の

パラメーター推移

	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
IJVa-r-pre (cm ²)	0.33 (0.21–0.52) *	0.29 (0.16–0.44)	0.21 (0.12–0.40)	0.33 (0.23–0.47)	0.36 (0.21–0.47) *
IJVa-c-pre (cm ²)	0.18 (0.10–0.25) *	0.16 (0.08–0.22)	0.11 (0.06–0.19)	0.17 (0.10–0.26) *	0.16 (0.10–0.26) *
IJVa-r-post(cm ²)	0.12 (0.06–0.28)	0.11 (0.05–0.23)	0.10 (0.05–0.22)	0.15 (0.05–0.24)	0.12 (0.06–0.22)
IJVa-c-post(cm ²)	0.13 (0.07–0.20) *	0.13 (0.06–0.18) *	0.08 (0.04–0.17)	0.14 (0.07–0.22) *	0.13 (0.08–0.23) *

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

IJVa-r-pre, internal jugular vein area respiratory pre-extracted; IJVa-c-pre, internal jugular vein area cardiac pre-extracted; IJVa-r-post, internal jugular vein area respiratory post-extracted; IJVa-c-post, internal jugular vein cardiac post-extracted

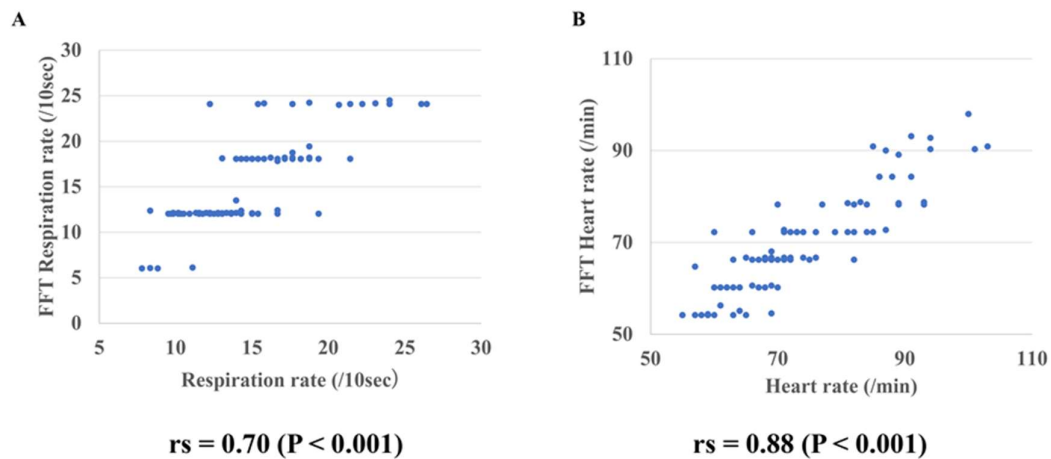


図 11 モニター計測と FFT 解析での呼吸数・心拍数の相関関係

脱血前(T0)のデータにおける、(A)モニター計測と FFT 解析後の呼吸数の

相関関係 (B) 手動計測と FFT 解析後の心拍数の相関関係

FFT, fast fourier transform

表 14 貯血各時点での内頸静脈面積の心拍性 FFT 変動と呼吸性 FFT 変動の

パラメーター推移

	T0	T1	T2	T3	T4
	貯血前	半量貯血	全量貯血	補液後	止血後
FFTr (cm ²)	0.049 (0.024–0.129)	0.037 (0.023–0.101)	0.042 (0.018–0.085)	0.056 (0.024–0.102)	0.056 (0.03–0.10)
FFTC (cm ²)	0.062 (0.029–0.091)	0.057 (0.028–0.083) *	0.038 (0.018–0.075)	0.066 (0.031–0.104) *	0.057 (0.037–0.093) *

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

FFTr, fast fourier transform respiratory; FFTC, fast fourier transform cardiac

表 15 貯血前 (T0)からの経時的変化率

	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
IJVa-r-post	0.86 (0.47–1.70)	0.81 (0.44–1.44)	0.93 (0.60–1.75)	1.12 (0.56–1.81)
IJVa-c-post	1.01 (0.67–1.32)	0.75 (0.36–1.25)	1.00 (0.75–1.47) *	1.06 (0.74–1.59) *

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

IJVa-r-post, internal jugular vein area respiratory post-extracted; IJVa-c-post, internal jugular vein cardiac post-extracted

表 16 心拍性変動の層別解析

IJVa-c-post (cm ²)	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
BMI \geq 25 (n=32)	0.12 (0.07–0.21)	0.14 (0.07–0.20)	0.11 (0.06–0.18)	0.11 (0.06–0.20)	0.11 (0.08–0.24)
25>BMI \geq 18.5 (n=58)	0.13 (0.07–0.21)*	0.12 (0.06–0.17)	0.07 (0.03–0.17)	0.15 (0.09–0.23)*	0.15 (0.08–0.23)*
18.5>BMI (n=7)	0.10 (0.06–0.19)	0.11 (0.02–0.16)	0.03 (0.02–0.10)	0.11 (0.06–0.19)	0.10 (0.07–0.17)
age \geq 65 (n=24)	0.11 (0.06–0.20)	0.12 (0.07–0.23)	0.11 (0.06–0.17)	0.14 (0.06–0.20)	0.10 (0.08–0.16)
65>age (n=73)	0.13 (0.08–0.21)*	0.13 (0.06–0.18)	0.07 (0.03–0.17)	0.15 (0.07–0.23)*	0.15 (0.08–0.24)*
IJVa-r-post (cm ²)	T0 貯血前	T1 半量貯血	T2 全量貯血	T3 補液後	T4 止血後
BMI \geq 25 (n=32)	0.26 (0.13–0.47)	0.21 (0.10–0.46)	0.23 (0.09–0.47)	0.23 (0.15–0.36)	0.21 (0.14–0.39)
25>BMI \geq 18.5 (n=58)	0.10 (0.05–0.16)	0.09 (0.05–0.15)	0.08 (0.05–0.15)	0.13 (0.05–0.18)	0.09 (0.05–0.19)
18.5>BMI (n=7)	0.06 (0.04–0.12)	0.05 (0.02–0.08)	0.05 (0.01–0.5)	0.05 (0.02–0.10)	0.08 (0.03–0.09)
age \geq 65 (n=24)	0.25 (0.09–0.49)	0.24 (0.12–0.38)	0.21 (0.09–0.37)	0.22 (0.13–0.28)	0.20 (0.12–0.31)
65>age (n=73)	0.10 (0.05–0.20)	0.09 (0.04–0.17)	0.08 (0.04–0.15)	0.12 (0.04–0.22)	0.10 (0.05–0.19)

*, p<0.005 T2 と比較 Bonferroni 補正後

IJVa-r-post, internal jugular vein area respiratory post-extracted; IJVa-c-post, internal jugular vein cardiac post-extracted

第5章 考察

本研究の意義

臨床において適正な輸液を行うために数多くの循環血液量評価方法、評価機器が提案されている³³。心機能など個々の患者によって異なる病態による交絡因子が多く、未だに標準評価方法は確立されていないのが現状である³⁴。超音波による評価法は非侵襲的であり、特に IVC は比較的容易に描出が可能でありこれまで数多くの研究がなされている¹⁹。しかしながら、肥満など解剖学的な問題での IVC 測定の困難さや、臨床において活動性出血症例を前向きに観察することの困難さもあり、循環血液量低下における IVC 測定の意義は明確には示されていない²⁰。救急領域では早期評価・早期治療のためには簡便、迅速、非侵襲的に循環血液量評価が重要であり、これまでは多くは IVC の呼吸性変動測定での報告が多くされてきたが、我々は IVC ・IJV の心拍性変動に着目し更にその要件を満たすことが出来るか検証してきた^{17, 18, 28, 29}。本研究では描出が IVC より簡易である IJV の変動で自己貯血患者を対象としたヒト臨床における出血性モデルを用い、脱血および輸液投与による循環血液量のダイナミックな変化を IJV の変動によって評価を行うことが出来た。さらに、従来の研究においては静脈変動の中でも呼吸性変動が注目されていたが、本研究では心拍性変動が呼吸性変動よりも優れている可能性をフーリエ解析を用いて証明した。

心拍性変動・呼吸性変動

これまでの静脈系の循環血液量評価は主に血管径の絶対値や呼吸性変動を中心にされてきた。静脈は動脈と比較しコンプライアンスが高い脈管臓器であり、静脈での呼吸性変動とは胸腔内圧の変化を主に受けた変動を示す²⁷。一方、動脈での呼吸性変動は胸腔内圧変化による左室の前負荷の変化が原因となって生じる一回心拍出量の変化を示している³⁵。救急外来で 50%以上の IVC の呼吸性変動は CVP 低下 (8mmHg 未満)を感度 91%、特異度 94%で認識したとの報告や、輸液反応性に対するカットオフ値のばらつきは 12~40%とあるものの、救急外来や intensive care unit (ICU)におけるショック患者において IVC の呼吸性変動が輸液反応性を感度 76%、特異度 86%で予測しえたとの報告がある^{17, 36}。一方、救急外来での輸液反応性を IVC 呼吸性変動で検討した研究や、心臓外科術後の人工呼吸患者での検討では予測精度が低いことも報告されている^{37, 38}。

本研究の「研究 1」では呼気時の一心拍の変動を脱血や補液の各時点で比較した。

「研究 1」では胸腔内圧の影響をできるだけ均一かつ除去するために呼気時に測定するという工夫を行った。また内頸静脈面積には個人差があるため 1 時点の測定だけでは循環血液量減少が判断できないため変動率という絶対値での比較のため CI_a、CI_c と変数定義した。その結果では CI_a、CI_c は循環血液量の 10%程度と想定される 500ml 程度の貯血で有意差を持って変化が見られ、その後の補

液においても有意差を認めた。呼吸時との制約はあるものの短時間での測定で出血と補液に対する反応性の評価と有用性を評価することが出来た。しかし「研究 1」では脈圧や心拍数に対する有意性は示せたものの、これまで使用されてきた呼吸性変動と比較はできておらず「研究 2」では呼吸性変動との比較を行うため同条件で呼吸性変動との比較を行った。「研究 2」では心拍性変動が呼吸性変動の波形に付随する形態の波形であり心拍性変動が呼吸性変動の波形の影響を大きく受けるため心拍性変動と呼吸性変動を可能な限り別々に行うため FFT と BPF を用いて波形分離し比較を行った。結果は分離する手法の関係で CIa、CIc のような絶対値での比較ができなかったが、脱血・補液という工程での面積比較では呼吸性変動には有意差が見られない一方で心拍性変動では有意差がみられ、心拍性変動の有用性を証明できた。

心拍性変動が今回呼吸性変動に比較し有用性が高い結果となった理由として以下のことが可能性として挙げられる。これまで動脈の呼吸性変動を解析した研究においても臨床予測率が高い条件は強制換気下であることが知られている³⁹。これは強制換気による前負荷変化を Frank-Starling の法則に応用した原理であり末梢動脈でその変化を測定するシステムであり、一回換気量が定常状態であるため自発呼吸と比較し呼吸の循環に対する影響を一定にすること心拍性変動の呼吸時の変化を固定化した状態で比較できる。今回は自発呼吸での数呼吸

との比較であり呼吸性変化が一定していない可能性が高い。更に「研究 2」で計測している分離した変動は呼吸に関連する静脈圧負荷と心臓の右室系に関連する静脈圧負荷による面積変化でそれぞれ計測したものであり、これまで検証されてきた呼吸性変動による前負荷変化を見ているわけではなく呼吸に関連する変動は循環動態変動の推移を反映していない可能性がある。

また「研究 2」において呼吸性変動と心拍性変動を分離する手法を用いている。IVC での呼吸性変動は人工呼吸器装着下で一番有用性が高いとの報告がある¹⁹。人工呼吸器患者など他条件での比較検証が必要であるが、分離手法を用いることで自発呼吸などの呼吸状態にかかわらず一定した循環評価が出来る可能性がある。更に今後 CO や SV の変動と分離した心拍性変動の比較し従来の静脈系の呼吸性変動に対する有用性を検証する必要がある。

「研究 1」では実面積や実周囲径の比較では高齢、BMI 高値群で高値を示し変動は小さく経時的変化で有意差を認めない傾向であった。これらの結果は若年、BMI 正常群の方が鋭敏に体循環量の変化を起こしやすい可能性を示した。、更に「研究 2」では分離した呼吸性変動が同様に高齢、BMI 高値群で高値を示し変動は小さく経時的変化で有意差を認めない傾向であった。これまで肺動脈圧が肥満や高齢で高い傾向にあることは報告されており今回の呼吸性変動の層別解析の結果はこれらの結果を示している可能性がある^{40, 41}。

内頸静脈評価

内頸静脈による循環血液量評価はまだ一般的とは言えないがこれまで先行研究はいくつか存在する^{21,42}。多くは内頸静脈を用いた CVP の推定や相関性に関する報告だが、敗血症患者での輸液反応性評価として IJV の呼吸性変動が感度 80%、特異度 85%を示すことや、健常者を対象にした献血において IJV の虚脱による CVP 推定が献血前後で有意な変化を観察した、など輸液反応性やショックの検知の指標としての報告も存在する^{26,43}。本研究では「研究 1」において人を対象とした直接の循環血液変化時に IJV の心拍性変動を評価し有意差を認めたことや「研究 2」においてはこれまで比較されてこなかった心拍性変動の呼吸性変動への優位性をしめすなど、IJV のこれまでの呼吸性変動を利用した循環血液量評価とは違った評価手法による優位性を示した。IJV は IVC に比較して横隔膜の変動や肥満の程度、腸管ガスの影響などを受けず、より鋭敏に循環血液量を反映できると考えられる。一方、IJV は体表に近く圧迫により容易に形状が変化しやすい。今回測定手技を一定させるためエコープローベに一横指分のシリコンを装着し右鎖骨上窩からの距離を一定にし、また測定部位に直接圧迫がかからないように行った。これまでの研究においても事前にトレーニングを受けさせる、接着面積を制限し圧迫を防ぐ、輪状甲状膜と鎖骨中央線の交差部位などの解剖学的メルクマールを用いる方法なども提案されており^{22,44}、複数の測定方法

の比較や同時期複数人での比較などを行い再現性の精度を検証すべきである。

さらに、ICU に入室する症例においては中心静脈カテーテルなどが IJV に挿入されていたり人工呼吸器管理されていることが多く、実際に測定を同側で行えない環境などが存在する。本研究では右内頸静脈を基準としていたが今後左右の比較や胸腔内圧が陽圧となり循環動態に圧のかかり方が逆になり自発呼吸とは波形が異なることが予想される人工呼吸器管理患者による評価が必要である。

自己血輸血

出血性モデルはヒトを対象に検討することは倫理的にも難しく、これまでブタやラットなどの実験動物を利用した出血性ショックモデルが報告されている⁴⁵。献血は短時間に循環血液量の 10%程度を脱血する処置であり出血性モデルとして代用性が高く健常人献血患者を用いた循環血液量評価も報告されている²⁶。⁴⁴。その他にも透析患者の除水を出血性モデルとした研究も報告されている³⁰。一方で輸液負荷の評価は PLR を用いた評価が提唱されている⁴⁶。当院では大量輸血を検討される症例が多く自己血貯血が高頻度で行われている。また vasovagal reaction (VVR) 予防の一環として貯血後補液が行われている。上記で示されるような献血被験者を用いた循環血液量評価はこれまで脱血時のみの評価であるが、本研究では自己血貯血患者に貯血後補液を行う環境下で出血後の補

液モデルとして評価できた。しかし実際の出血患者の状況を完全には再現できておらず、今後は ICU や手術室での出血時の評価が必要であろう。

自動追跡

我々はこれまで超音波画像における自動追跡に関して、東京大学大学院工学系研究科精密工学専攻と共同研究を進めており³²、本研究においてはソフトウェア改良と簡便性、視認性を追求し多数の画像評価を行うことが可能となった。自動追跡の有用性として客観性が第一に挙げられる。これまでも手動による認識が検者間一致性或再現性の問題となり IVC の呼吸性変動の測定の問題になるとの報告があり⁴⁷、自動認識による手法による客観性・再現性が求められていた。また視覚的に確認が困難な微細な変化や短時間での変化を解析することは、脈管の変動に関する解析においては特に有用性が高いと考えられた。ただし、本研究施行時には超音波機器へのソフトウェアの実装はまだできておらず測定と同時に解析を行うことは不可能であるが、今後のソフトウェアの改良により克服できると考えている。さらに、超音波装置の開発においても今後の進展が期待されている。貼付式プローブは、持続的な観察と記録を可能とするものであり更に圧迫の影響や測定者間の差違を低減でき、東京大学大学院工学系研究科精密工学専攻からも報告されている⁴⁸。

分離解析

「研究 2」では測定した波形を分離して解析を行った。呼吸性変化成分と心拍性変化成分を比較した。これまで報告されている循環血液量評価の類似研究では、FFT での振幅の大きさの比較による有意性を示しており、当研究にても同様の結果が示された(表 14)^{30,31}。ただし、FFT 解析までの評価に留まっており、BPF を利用した波形解析はいまだ報告されていない。FFT と BPF を併用した解析は光電容積脈波関連研究で行われており、光電容積脈波は非侵襲的に容積脈波を測定し脈波や血圧測定に利用されている⁴⁹。本研究はこれらに使用されてきた BPF の手法を循環血液量評価に応用したといえる。

研究限界

今回、静脈の血行動態に強く影響を及ぼす重度の三尖弁閉鎖不全患者や低心機能患者を除外できていない。全例に術前心臓聴音波検査は出来ていないが 4 metabolic equivalents (METs)以上保たれている患者であり、術前に心機能に問題があると主治医に判断されている患者には術前超音波検査は施行されているがその中には重度の三尖弁閉鎖不全や低心機能は認めなかった。

また循環動態の不安定な患者は ICU や手術室に多く人工呼吸により治療されている場合も多い。人工呼吸患者は非人工呼吸患者と比較して、静脈変動に対す

る胸腔内圧の影響に違いがあると想定され、今後は更なる評価が必要である。

年齢や BMI で循環動態が変化することも報告されており、年齢、BMI を想定した補正法や他の標準的なパラメーターと組み合わせた標準化を検討する必要がある^{50,51}。

また他のモニタリング機器同様、心房細動などの不整脈症例ではこの解析手法では循環血液量評価ができないことや、現状では解析に時間を要するため臨床での即時評価は出来ないという臨床限界を認める。

結論

本研究では自己血貯血施行時の患者において、超音波による内頸静脈断面積の心拍性および呼吸性変動による循環血液量評価を行った。内頸静脈断面積の心拍性変動による評価は、循環血液量の減少と輸液負荷を鋭敏に検出した。呼吸性変動と心拍性変動を分離する解析手法を用いて、心拍性変動が呼吸性変動に比較して循環血液量の評価に優れている可能性を示した。

第6章 略語一覧

AUC, area under the curve

BMI, body mass index

BPF, band pass filter

CIa, collapse index area

CIc, collapse index circumference

CO, cardiac output

CVP, central venous pressure

FFT, spectral fast fourier transform

FFTc, fast fourier transform cardiac

FFT_r, fast fourier transform respiratory

Hb, hemoglobin

ICU, intensive care unit

IIR, infinite impulse response

IJV, internal jugular vein

IJVa, internal jugular vein area

IJVc, internal jugular vein circumference

IVC, inferior vena cava

PAP, pulmonary artery pressure

PCWP, pulmonary capillary wedge pressure

PIVA, peripheral venous analysis

PLR, passive leg raising

PPV, pulse pressure variation

ROC, receiver operating curve

SVV, stroke volume variation

TEB, thoracic electrical bioimpedance

VVR, vasovagal reaction

参考文献

1. Vincent JL, Ince C and Bakker J. Clinical review: Circulatory shock--an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Critical care (London, England)*. 2012;16:239.
2. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *British journal of anaesthesia*. 2006;97:755-7.
3. American College of S and Committee on T. *ATLS : Advanced Trauma Life Support for doctors : student course manual*. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2008.
4. Rosen P. *Rosens emergency medicine. 11*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010.
5. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A and Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333:1025-32.
6. Marik PE, Monnet X and Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Annals of intensive care*. 2011;1:1.
7. Cecconi M, Parsons AK and Rhodes A. What is a fluid challenge? *Current opinion in critical care*. 2011;17:290-5.
8. Marik PE. Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Annals of intensive care*. 2013;3:38.
9. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P and Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis:

comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med.* 1999;27:2407-12.

10. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P and Goetz AE.

Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med.* 2003;31:1399-404.

11. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M and Vincent JL. Pulse pressure

variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive care medicine.* 2005;31:517-23.

12. Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE and Dalton ML. Impedance

cardiography: the next vital sign technology? *Chest.* 2003;123:2028-33.

13. Monnet X, Dres M, Ferre A, Le Teuff G, Jozwiak M, Bleibtreu A, Le Deley MC, Chemla

D, Richard C and Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices.

British journal of anaesthesia. 2012;109:330-8.

14. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F and Khandheria BK. History of

echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med.* 2007;35:S309-13.

15. Moore CL and Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *The New England journal of*

medicine. 2011;364:749-57.

16. Boyd JH, Sirounis D, Maizel J and Slama M. Echocardiography as a guide for fluid

management. *Critical care (London, England)*. 2016;20:274.

17. Zhang Z, Xu X, Ye S and Xu L. Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2014;40:845-53.

18. Stawicki SP, Braslow BM, Panebianco NL, Kirkpatrick JN, Gracias VH, Hayden GE and Dean AJ. Intensivist use of hand-carried ultrasonography to measure IVC collapsibility in estimating intravascular volume status: correlations with CVP. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;209:55-61.

19. Long E, Oakley E, Duke T and Babl FE. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock (Augusta, Ga)*. 2017;47:550-559.

20. Via G, Tavazzi G and Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive care medicine*. 2016;42:1164-7.

21. Lipton B. Estimation of central venous pressure by ultrasound of the internal jugular vein. *The American journal of emergency medicine*. 2000;18:432-4.

22. Donahue SP, Wood JP, Patel BM and Quinn JV. Correlation of sonographic measurements of the internal jugular vein with central venous pressure. *The American journal of*

emergency medicine. 2009;27:851-5.

23. Pestel GJ, Fukui K, Kimberger O, Hager H, Kurz A and Hildebrand LB. Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage. *The Journal of surgical research*. 2010;160:288-93.

24. Suess EM and Pinsky MR. Hemodynamic Monitoring for the Evaluation and Treatment of Shock: What Is the Current State of the Art? *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015;36:890-8.

25. Feng Y, Zou Y, Zheng Y, Levin NW and Wang L. The value of non-invasive measurement of cardiac output and total peripheral resistance to categorize significant changes of intradialytic blood pressure: a prospective study. *BMC nephrology*. 2018;19:310.

26. Unluer EE and Kara PH. Ultrasonography of jugular vein as a marker of hypovolemia in healthy volunteers. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31:173-7.

27. Abel FL and Waldhausen JA. Respiratory and cardiac effects on venous return. *American heart journal*. 1969;78:266-75.

28. Nakamura K, Tomida M, Ando T, Sen K, Inokuchi R, Kobayashi E, Nakajima S, Sakuma I and Yahagi N. Cardiac variation of inferior vena cava: new concept in the evaluation of intravascular blood volume. *Journal of medical ultrasonics (2001)*. 2013;40:205-9.

29. Nakamura K, Qian K, Ando T, Inokuchi R, Doi K, Kobayashi E, Sakuma I, Nakajima S

and Yahagi N. Cardiac Variation of Internal Jugular Vein for the Evaluation of Hemodynamics.

Ultrasound in medicine & biology. 2016;42:1764-70.

30. Hocking KM, Alvis BD, Baudenbacher F, Boyer R, Brophy CM, Beer I and Eagle S.

Peripheral i.v. analysis (PIVA) of venous waveforms for volume assessment in patients undergoing haemodialysis. *British journal of anaesthesia*. 2017;119:1135-1140.

31. Hocking KM, Sileshi B, Baudenbacher FJ, Boyer RB, Kohorst KL, Brophy CM and Eagle

SS. Peripheral Venous Waveform Analysis for Detecting Hemorrhage and Iatrogenic Volume Overload in a Porcine Model. *Shock (Augusta, Ga)*. 2016;46:447-52.

32. Qian K, Ando T, Nakamura K, Liao H, Kobayashi E, Yahagi N and Sakuma I. Ultrasound imaging method for internal jugular vein measurement and estimation of circulating blood volume.

International journal of computer assisted radiology and surgery. 2014;9:231-9.

33. Lobo SM and de Oliveira NE. Clinical review: What are the best hemodynamic targets for noncardiac surgical patients? *Critical care (London, England)*. 2013;17:210.

34. Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Oscier C, Rhodes A, Grounds RM and Cecconi M. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intensive care medicine*. 2015;41:1247-55.

35. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP and Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic

shock. *Chest*. 2001;119:867-73.

36. Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA and Murphy MC. Emergency department bedside ultrasonographic measurement of the caval index for noninvasive determination of low central venous pressure. *Ann Emerg Med*. 2010;55:290-5.

37. Corl K, Napoli AM and Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2012;24:534-9.

38. Sobczyk D, Nycz K, Andruszkiewicz P, Wierzbicki K and Stapor M. Ultrasonographic caval indices do not significantly contribute to predicting fluid responsiveness immediately after coronary artery bypass grafting when compared to passive leg raising. *Cardiovascular ultrasound*. 2016;14:23.

39. Carsetti A, Cecconi M and Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Current opinion in critical care*. 2015;21:388-94.

40. Frank RC, Min J, Abdelghany M, Paniagua S, Bhattacharya R, Bhambhani V, Pomerantsev E and Ho JE. Obesity Is Associated With Pulmonary Hypertension and Modifies Outcomes. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e014195.

41. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ and Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*.

2009;119:2663-70.

42. Conn RD and O'Keefe JH. Simplified evaluation of the jugular venous pressure: significance of inspiratory collapse of jugular veins. *Missouri medicine*. 2012;109:150-2.

43. Guarracino F, Ferro B, Forfori F, Bertini PG, Magliacano L and Pinsky MR. Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients. *Critical care (London, England)*. 2014;18:647.

44. Akilli NB, Cander B, Dundar ZD and Koylu R. A new parameter for the diagnosis of hemorrhagic shock: jugular index. *Journal of critical care*. 2012;27:530.e13-8.

45. Fülöp A, Turóczy Z, Garbaisz D, Harsányi L and Szijártó A. Experimental models of hemorrhagic shock: a review. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2013;50:57-70.

46. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ and Groeneveld AB. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2016;44:981-91.

47. Saul T, Lewiss RE, Langsfeld A, Radeos MS and Del Rios M. Inter-rater reliability of sonographic measurements of the inferior vena cava. *The Journal of emergency medicine*. 2012;42:600-5.

48. Wang C, Li X, Hu H, Zhang L, Huang Z, Lin M, Zhang Z, Yin Z, Huang B, Gong H,

- Bhaskaran S, Gu Y, Makihata M, Guo Y, Lei Y, Chen Y, Wang C, Li Y, Zhang T, Chen Z, Pisano AP, Zhang L, Zhou Q and Xu S. Monitoring of the central blood pressure waveform via a conformal ultrasonic device. *Nature Biomedical Engineering*. 2018;2:687-695.
49. Prasetyo RB, Choi KS and Yang GH. Design and Implementation of Respiration Rate Measurement System Using an Information Filter on an Embedded Device. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2018;18.
50. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O and Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61:114-123.
51. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, Hassager C, Moller JE and Gustafsson F. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart failure*. 2017;5:337-346.

謝辞

本研究は東京大学大学院医学系研究科救急科学において森村尚登教授、土井研人准教授、中村謙介医師による指導の下に遂行されたものである。このような貴重な研究の機会を与えてくださったこと、研究の構想、実施、論文の作成の過程で懇切丁寧にご指導くださったことなど感謝に堪えない。共同研究者である医学系研究科輸血医学の岡崎仁教授、池田敏之講師、寺田類先生には自己血患者の貴重なデータ採取にご協力いただいた。また東京大学大学院工学系研究科精密工学専攻医用精密工学の佐久間一郎教授、富岡悠二研究員、東京大学大学院工学系研究科精密工学専攻治療支援工学の小林英津子教授、名古屋工業大学大学院工学研究科情報工学専攻の本谷秀堅教授にソフトウェア開発においてご指導いただいた。医学系研究科リハビリテーション医学の遠藤聡医師にはデータ解析手法にアドバイスをいただいた。この場を借りて感謝を申し上げたい。