

博士論文

パルスオキシメトリを用いた

定量化毛細血管再充満時間の測定と組織灌流に関する研究

山 本 幸

パルスオキシメトリを用いた

定量化毛細血管再充満時間の測定と組織灌流に関する研究

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻

指導教員 森村 尚登

申請者 山本 幸

【目次】

目次	3
略語表	4
要旨	7
序文	8
目的	24
方法	26
【検証1】	35
【検証2】	50
【検証3】	57
考察	88
結論	109
引用文献	110
謝辞	123

【略語表】

ALT; alanine aminotransferase

ARDS; acute respiratory distress syndrome

AST; aspartate aminotransferase

AUC; the area under the curve

BT; body temperature

CCU; coronary care unit

CO; cardiac output

CPB; cardiopulmonary bypass

CRT; capillary refill time

CV; coefficient of variation

CVC; central venous catheter

CVP; central venous pressure

EAD; early graft dysfunction

ED; emergency department

GRWR; graft to recipient weight ratio

Hb, hemoglobin

ICU; intensive care units

IQR; interquartile range

Lac; lactate

LOS; low output syndrome

MAP; mean arterial pressure

MELD; model for end-stage liver disease

MV; minute volume

PAC; pulmonary artery catheter

PCI; percutaneous coronary intervention

POD; postoperative day

PV; portal vein velocity

Q-CRT; quantitative capillary refill time

qSOFA; quick sequential organ failure assessment

ROC; receiver operating characteristic

RR; respiratory rate

sBP; systolic blood pressure

SD; standard deviation

SIRS; systemic inflammatory response syndrome

SVL; standard liver volume

SVRI; systemic vascular resistance index

SVV; stroke volume variation

SaO₂; arterial oxygen saturation

ScvO₂; central venous oxygen saturation

SvO₂; venous oxygen saturation

VAD; ventricular assist device

VO₂; oxygen saturation

ΔA_b ; delta A_b

【要旨】

毛細血管再充満時間は非侵襲的で簡便な指標だが、測定者間のバラつきが欠点と言われる。本研究は、パルスオキシメータの原理を応用して定量的毛細血管再充満時間(Q-CRT)を測定し、合わせて測定した吸光度変化(ΔA_b)とともに新たな組織灌流指標として有用であるかを検討した。2指標の信頼性や先行研究結果の再現性検証に加え、各臨床パラメータ推移との関連を検討した。また、肝移植術後患者における前向き観察研究を行い、これら2指標が術後腹水量やICU滞在日数、術後在院日数と相関する結果を得た。今後は対象疾患を広げ、これら2指標が末梢組織灌流を反映する、新たな非侵襲的モニタリング指標であることを示す必要がある。

【序文】

組織灌流モニタリングの現状

救命救急センターの集中治療室（intensive care units, 以下 ICU）には敗血症性ショック患者、多発外傷患者、クモ膜下出血や脳梗塞などの脳卒中患者、心肺停止蘇生後患者、急性薬物中毒患者など多種多様な患者が入室する。また、心臓血管専門集中治療室（coronary/cardiac care unit, 以下 CCU）には心臓血管術や冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention, 以下 PCI）を終えた患者が、術後 ICU には臓器移植を含めた各種術後患者が入室する。また、無菌管理を必須としながらも多臓器不全を呈する患者や、原病悪化や合併症による臓器障害を持つ患者も ICU への入室が必要である。患者の緊急度も重症度も様々であるが、呼吸状態や循環動態、意識レベルなどのモニタリングは ICU へ入室する全患者に共通した必須事項であり、患者の病態・状況に応じたモニタリング方法の選択が求められる。

生体の末梢組織灌流を適切に維持するためには、正確かつ鋭敏にモニタリングする必要がある、集中治療を要する患者管理においては長年の課題とされてきた。敗血症性ショック患者や術後臓器障害を呈する患者にとって、末梢組織まで十分な灌流が得られないことが多臓器不全を惹起し、予後の悪化にも関連することは数多く報告されている(1-3)。実際の診療では、バイタルサインや身体所見に加えて、胸部

レントゲンや超音波検査の結果を総合的に判断しながら患者の循環動態を把握しているが、特に ICU では、上述の方法に加えて動脈カテーテルや中心静脈カテーテル (central venous catheter, 以下 CVC)、肺動脈カテーテル (pulmonary artery catheter, 以下 PAC) などの血管内カテーテルを留置することで、より多くのパラメータを得ながら正確で緻密なモニタリングが可能となっている。PAC 挿入により混合静脈血酸素飽和度 (venous oxygen saturation, 以下 SvO₂) や中心静脈血酸素飽和度 (central venous oxygen saturation, 以下 ScvO₂) が経時的かつリアルタイムに測定可能なパラメータとして使用できる。PAC を用いた全身管理が心臓血管術後管理において予後を改善しなかったという報告もあり(4, 5)、近年 PAC の使用頻度は減少しているものの、PAC は SvO₂ および ScvO₂ は酸素受給バランスを判断するために有用なデバイスである。SvO₂ ≒ SaO₂ - (VO₂ / CO × Hb × 13.4) (動脈血酸素飽和度 arterial oxygen saturation, 以下 SaO₂、酸素消費量 oxygen consumption, 以下 VO₂、心拍出量 cardiac output, 以下 CO、ヘモグロビン hemoglobin, 以下 Hb) で表される通り、式に含まれるパラメータ変動により酸素供給 (SaO₂、CO、Hb) と酸素需要 (VO₂) に着目した管理が可能となる。また、カテーテル先端位置や病態により SvO₂ と多少差はあるものの、CVC を挿入している場合には ScvO₂ の定期的測定ができ、その値の推移を参考に全身管理を行うことが可能である。更に、比較

的最近登場した経肺熱希釈法を用いたクリティカルケアモニターである PiCCO™(6, 7)や EV1000™(8)は、PAC を挿入することなく CO、心係数 (cardiac index, CI)、一回拍出量変動 (stroke volume variation, 以下 SVV)、一回拍出係数 (stroke volume index, SVI)、ScvO₂、体血管抵抗係数 (systemic vascular resistance index, 以下 SVRI)、心臓拡張末期用量 (global end diastolic volume, GEDV) などの循環動態パラメータや、肺血管外水分量 (extra-vascular lung water, EVLW)、胸腔内血液容量 (intra-thoracic blood volume, ITBV)、肺血管透過性指数 (pulmonary vascular permeability index, PVPI) といった多くのパラメータが測定できる。このデバイスを用いることで心不全など静水圧亢進タイプの肺水腫と、急性呼吸促拍症候群 (acute respiratory distress syndrome, 以下 ARDS) など血管透過性亢進タイプの肺水腫との鑑別が可能となり、呼吸循環管理に難渋しうる場合においては魅力的なデバイスである。しかし一方で、複数のカテーテル挿入を必要とするだけでなく、使用するカテーテルや測定機器ともに高額であることなどから、普遍的な使用は非現実的といえる。デバイスを使用することで末梢組織灌流に関する多くの情報を得ることができる反面、カテーテル留置は患者への侵襲を伴い合併症も生じうるという大きな欠点が伴う。

これまで、リアルタイムに組織灌流を評価する非侵襲的方法として様々な方法が

模索されてきた(9)。皮膚の湿潤や冷感は末梢循環を反映する臨床的指標のひとつであり、毛細血管再充満時間 (capillary refill time, 以下 CRT : 説明は後述) や Mottle score (末梢循環不全の際に観察される、膝蓋部の網状皮斑範囲をもとにスコアリングしたものであり、敗血症性ショック時の 14 日死亡予測につながるという報告がある) などが臨床的に用いられ、特に機器を必要とせず、簡単に評価できる方法である。また、前腕部一手指や中枢一足趾の温度勾配から皮膚の微小循環灌流を推測でき、重度のショック患者などにおいて皮膚末梢循環不全が推測できる。他にも、光学モニタリング機器を用いてより詳細かつ鋭敏に評価する方法も複数存在し、末梢灌流指数 (peripheral perfusion index, PPI : パルスオキシメータで得られる波形から算出) や近赤外分光法 (Near-infrared spectroscopy, NIRS : 近赤外光を用いて局所血流と酸素消費量を測定) などが代表である。更に、経皮的に二酸化炭素分圧を測定する方法や、Sublingual capnometry を用いて直接舌下組織の二酸化炭素濃度を測定する方法では、これらが末梢組織灌流を反映することが報告されている(10)。上述した測定方法も一部では臨床使用されているが、機器のコストや解析の面など欠点を伴うものも多く、臨床的な実用性は高くない。

末梢組織灌流モニタリング指標として汎用されている血中乳酸値 (lactate, 以下 Lac) は、患者の状態を反映するだけでなく、値の推移が患者の予後予測に有用であ

ることが報告されている(11-14)。2016年に改訂された敗血症ガイドライン(Sepsis-3)では、敗血症は感染に対する制御不能な生体反応によって起因する生命に危機を及ぼす臓器障害であり、Sequential Organ Failure Assessment スコア（以下 SOFA スコア）が2点以上上昇した場合と定義され、敗血症性ショックは適切な輸液負荷にも関わらず平均血圧 $\geq 65\text{mmHg}$ を維持するのに昇圧薬を必要とし、かつ Lac $\geq 2\text{mmol/L}$ を呈する状態と定義された(15)。このように Lac の上昇は敗血症診断において重要なパラメータと言える。動脈圧をモニタリングしている ICU 患者にとって動脈カテーテルからの採血は容易であるため、SOFA スコアに含まれるパラメータ（ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、血小板数、ビリルビン値、クレアチニン値など）や Lac は経時的に比較しやすく便利な指標である。しかし、一般病棟や救急外来（emergency department, 以下 ED）においては、頻回採血は患者への侵襲もあり困難である。上述の Sepsis-3 ガイドラインでは ICU 外の患者に対して敗血症を疑う簡単な評価法として quick Sequential Organ Failure Assessment スコア（以下 qSOFA スコア）が提唱された。①収縮期血圧 100mmHg 以下、②呼吸数 22 回/分以上、③意識変容のうち、2項目が該当する場合には敗血症を疑うというものだが、これはあくまで診断ツールであるため、このスコアだけで末梢組織灌流を評価することはできない。

以上のように、単一で全身および末梢の組織灌流を把握することができるパラメ

一タはなく、いくつかのモニタリング指標を組み合わせながら患者の病態を把握しているのが現状である。これらの現状は、より有用性が高く、かつ低侵襲である新たな組織灌流モニタリング指標の開発が求められていることを表しているともいえる。

毛細血管再充満時間（CRT）の特徴と測定法の検証

CRT は、古くから末梢循環を評価する指標のひとつとして用いられてきた。成人は手指の爪床で、小児は胸骨中央、前額部、手掌ないし足底部で測定する。測定部位を3～5秒ほど圧迫すると、その部分の血流が排除されて色調が白色へ変化する。その後圧迫を解除し、もとの色調に戻るまでの時間がCRTと定義される。一般的に2秒以内であれば循環動態が保たれていると判断されるが、正常、迅速、遅延と分類されることもある。CRTは簡便で迅速、かつ非侵襲的に測定可能な指標であるため、多数の傷病者が発生する災害医療現場において、迅速に患者の状態を評価して治療の優先順位を決めるトリアージに用いられている(16, 17)。近年、救急・集中治療領域においても、EDを受診した患者の予後評価(18)や、敗血症患者の集中治療管理に際してCRTを用いた報告(19, 20)がなされるなど、災害医療現場だけでなく、幅広い分野における臨床応用の可能性が示唆されるようになってきた。

ただし、CRT の測定結果の解釈には、いくつかの点を考慮する必要がある。まずひとつに、CRT は患者の性別や年齢、体温などで測定結果に差が生じる(21)ことが挙げられる。小児から高齢者まで、ほぼすべての患者で測定可能な指標であるものの、女性や高齢者、体温が低い場合に延長する傾向がある。また、外気温や照度など、周囲環境も測定結果に影響を及ぼす(22)と言われ、測定環境や対象患者に応じて測定結果を吟味する必要がある。更に、主観的評価であるがゆえに測定者間で結果に差が生じうること、同一測定者間であっても測定結果の再現性が低い(23-25)ことが挙げられ、客観性に乏しいことが大きな欠点であると考えられていた。

これらの問題点を解決するために、爪床の圧迫時間や圧迫強度を一定にする機器や、爪床の色調変化を客観的にモニターする機器の開発など、様々な工夫と試みが行われてきた。Kawaguchi らは爪床の至適圧迫強度および圧迫時間を検証し、最適な圧迫強度は 3~7N、圧迫時間は 2 秒であることを示した(26)。その結果をもとに、Shinozaki らは至適圧迫強度および時間をリアルタイムにフィードバックできる機器を開発し、フィードバックがある場合とない場合とで測定者間の誤差を検討した。機器の使用により至適圧迫強度の達成割合は 41%から 100%に上昇し、圧迫時間の達成割合も 12%から 49%に上昇したと報告した(27)。また、ED 受診患者を対象に 9 名の臨床家（救急指導医、レジデント、看護師、コメディカル）がストップ

ウォッチ不使用時と使用時それぞれで CRT を計測し、それに加えて CRT 解析ソフトウェアを用いて算出した場合、測定時の様子を記録したビデオモニター映像を見て CRT を計測した場合とを合わせた 4 通りの方法で結果に差が出るかを検証した研究では、臨床経験豊富な指導医ほど同一測定者間の相関性が高く、機械を用いた結果に近い傾向があった。同研究によると、4 通りの方法すべてで Q-CRT は年齢と正の相関関係を示した(25, 28)。以上のように、測定機器を用いることで道具が不要という簡便性は失うものの、より客観的な CRT の測定結果を得ることができるため、精度が高く、簡便に測定が可能な機器が開発されれば上記に挙げた 3 つ目の問題点は解決に近づくことが期待された。

定量化毛細血管再充満時間測定機器の開発とこれまでの検証

客観的な CRT 測定方法のひとつである、パルスオキシメータの原理を応用し、爪床を自動圧迫する装置と併用することで定量化毛細血管再充満時間 (quantitative capillary refill time, 以下 Q-CRT) を測定する方法(29)に着目し、以下にその特徴と機器開発の経過を述べる。パルスオキシメータは製品ごとに用いる波長が微妙に異なるものの、主に可視光線の赤外光 (IR: 940nm) と赤色光 (R: 660nm) の 2 波長を用いて酸素飽和度 (以下 SpO₂) を測定する機器である。SpO₂ は酸素化ヘモグロ

ビン（以下 O_2Hb ）および O_2Hb と還元ヘモグロビン（以下 HHb ）の比で求められる。ヘモグロビンに IR と R を透過させた場合、R の吸光度は HHb が O_2Hb より著明に大きく、IR の吸光度は O_2Hb が HHb よりわずかに大きい(30)。センサーはこれら 2 波長を感知し、その比率が SpO_2 の算出に用いられる。センサーを装着した指尖部には動脈血、静脈血に加えて組織や骨が存在する。これらはいずれも光吸収に関与するが、測定中に得られる微小な吸光度の変化は全て動脈血によるものと考えられる。この変化が心拍出による脈波としてセンサーに捉えられ、IR と R の変化比率から純粋な動脈血による SpO_2 が求められる。パルスオキシメータは機器の装着が容易であり、患者侵襲も極めて少ない。また、一度装着してしまえば反復測定が可能という利点がある。

Morimura、Shinozaki らはこのパルスオキシメータの原理を応用して Q-CRT を測定する機器の開発およびそれを用いた検証を行ってきた。まず、Q-CRT が客観性をもつ指標かどうかを検証するため、Morimura らはパイロット研究として重症患者の動脈血 Lac と Q-CRT との関連を調べた。外傷センターに入院した 23 人の患者（疾患名・重症度不明）を対象に自動圧迫装置なしで爪床を 5 秒間圧迫した後の Q-CRT を 57 波形測定し、Lac との関連を調べた。結果、Lac 2.0mmol/L 以上および 4.0mmol/L 以上を予測する Q-CRT のカットオフ値はそれぞれ 6.81 秒と 7.27 秒で

あった(29)。その後、測定値の再現性を検討するため、10名の健常成人を対象に3名の検者が対象者1人あたり3回ずつQ-CRTを測定する検証が行われた。同一測定者間に再現性は見られたが、測定者間による測定値のバラつきが見られた。その原因として圧迫強度の違いが挙げられたため、個々の測定者の圧迫強度を一定にする目的で自動血圧計の原理を応用したソフトポリウレタン製の自動指尖圧迫装置を開発し、至適圧迫強度の検証を行った。健常者10名を対象に300・400・500mmHgの圧力でそれぞれ5回ずつ爪床を圧迫し、Q-CRTの平均値を求めた(1.69秒、1.71秒、1.98秒)ところ、3者間に統計学的有意差は見られなかった。そこで、最大値と最小値の平均値の差が最も小さい400mmHgを至適圧迫強度と定めた。その後、救命救急センターに搬送された患者98名(男性68%、平均年齢54歳、疾患詳細不明)を対象としてQ-CRTとLacとの関連が検討されたが、2者間に統計学的有意差は見られなかった($\rho=0.019$ 、 $p=0.86$)。心肺蘇生などの処置に伴う測定中の患者体動がその一因と考え、体動による影響を最小限にするために至適圧迫強度を500mmHgとするよう再設定した。以上の経過より、パルスオキシメータおよび爪床自動圧迫装置を用いたQ-CRTの測定方法が確立され、Q-CRTは再現性が保証された客観性のある指標である可能性が示唆された(81)。

一方、ShinozakiらはCRTが低温環境下で延長するという既知の報告をもとに、

外気温が Q-CRT に及ぼす影響に関する検証を行った。人種、年齢が様々な健常者 30 名を対象に、測定肢を 20~22°C の常温環境から 15°C の冷水環境に置き、38°C の温水で再加温してそれぞれの Q-CRT を測定した。常温・冷水・再加温の平均値は 1.96 秒、4.67 秒、1.96 秒であり、低温環境下で Q-CRT が延長するものの、再加温により短縮することが示された。また、50 歳以上と 50 歳未満で対象者を 2 群に分けたところ、若年群の方が Q-CRT が短い傾向にあった(1.65 秒 vs. 2.28 秒)。彼らは同時に指尖部の表在温測定も行っており、末梢の表在温度が下がるほど Q-CRT が延長することを示した(31)。続いて彼らは ED 患者 30 名(ショックバイタル患者なし、Lac 2mmol/L 以上の患者 4 名)を対象に、CRT および Q-CRT (自動圧迫装置なし：本文中では Blood refill time; BRT と定義) を測定した。同一患者あたり 3 回計測した平均値を測定結果とし、CRT と Q-CRT の間に有意な相関がある($r=0.72$ 、 $p<0.001$)ことを示した。また、入院の有無をアウトカムとした Receiver operating characteristic (以下 ROC) 解析では、Q-CRT の area under the curve (以下 AUC) は 0.67、感度 83.3%、特異度 61.1%であった(18)。更に、彼らは測定者間の信頼性も評価した。上述の健常者 30 名および ED 患者 30 名を対象とし、Q-CRT (本文中では capillary refill index; CRI と定義) と CRT の関連を示した。自動圧迫装置(圧迫強度 400mmHg) を用いて被験者の示指で Q-CRT を測定、同じタイミングで中

指にデジタルビデオを装着して CRT を測定した。結果、健常者では CRT と Q-CRT は強い相関関係($r=0.89$ 、 $p<0.001$)にあること、Q-CRT は CRT よりも常温・低温・再加温いずれにおいても 1 秒ほど長い傾向にある(常温 2.09 ± 1.23 秒 vs. 1.12 ± 0.94 秒、低温 4.87 ± 3.28 秒 vs. 3.96 ± 2.71 秒、再加温 2.07 ± 0.92 秒 vs. 0.92 ± 0.32 秒)こと、健常者よりも ED 患者で Q-CRT は長い傾向にあること(2.09 ± 1.23 秒 vs. 3.91 ± 2.40 秒)を示した(32)。Shinozaki らの研究により、Q-CRT は CRT の先行研究結果と同様、冷温環境下で延長する傾向にあり、更にそれが皮膚温とも関係していることが示された。また、軽症 ED 患者においては Q-CRT が CRT の代用となりうることが示された。

更に、Oi らは 2 次救急指定病院に搬送された ED 患者に対して Q-CRT と qSOFA スコア、SIRS 診断基準、Lac の敗血症診断予測精度を検証した。ED 患者 75 名(うち敗血症患者 48 名)を対象に、救急医 2 名が患者のバイタルサインと Q-CRT を測定した。それぞれの AUC、感度、特異度の中に有意差は認めなかった(AUC 0.74 vs. 0.83 vs. 0.76 vs. 0.76)ものの、感染症が疑われた患者に対して、Q-CRT と qSOFA スコアとを組み合わせることで AUC が 0.82 (感度 83%、特異度 81%) まで上昇したことを示した(33)。更に、彼らは吸光度変化(デルタ A_b 、以下 ΔA_b : 詳細は後述)というもうひとつの新しいパラメータを提唱した。 ΔA_b は Q-

CRT 測定と同時に算出可能な指標である。内因性疾患で ED を受診した患者 139 名を対象とし、Lac 2mmol/L で 2 群に分けてバイタルサイン、採血結果、Q-CRT、 ΔA_b について群間比較を行ったところ、 ΔA_b のみで 2 群間に有意差が見られた(0.053 vs. 0.028, $p < 0.001$)。 ΔA_b の中央値をカットオフ値として多変量解析を行ったところ、 ΔA_b が独立して Lac 高値と関連することも示した(29, 33, 34)。上記 2 つの研究より、Q-CRT および ΔA_b が ED 患者において敗血症診断や末梢組織灌流のひとつのパラメータである Lac と関連がある可能性が示された。

周術期の組織灌流モニタリングと予後予測

周術期には全身性炎症反応(systemic inflammatory response syndrome, 以下 SIRS) や出血の影響等により、様々な生体内の変化が生じうる。例えば、自己心拍を停止させて人工心肺 (cardiopulmonary bypass, 以下 CPB) を導入する心臓血管手術の場合には SIRS に類似した生体反応などが生じることが知られており(35, 36)、加えて心筋切開を伴う場合には術後に低心拍出量症候群 (low output syndrome, LOS) に陥ることもある。また、術後 Lac の上昇が患者死亡の独立したリスク因子であることも報告されており(13, 14, 37, 38)、周術期は特に末梢組織灌流の維持および評価が重要である。近年、手術麻酔の分野を中心に循環動態をモニタリングするための

非侵襲的測定機器の臨床応用も報告されている。例えば、心房細動のある心臓弁膜症患者を対象として4つの電極のみで心拍出量が測定できる Noninvasive Cardiac Output Monitoring device(NICOM™, Cheetah Medical, Portland, OR, USA：本邦未発売)を用いた群と PAC を用いた患者群とで予後を比較した研究(39)、心臓血管術後患者に対して PAC で測定した CO と、呼気二酸化炭素濃度（以下 CO₂）と気流から非侵襲的に測定した CO を比較した研究(40)、生体インピーダンス電気心電計(Aesclon™)で測定した CO と PAC で測定した CO を比較した研究(41)、前胸部モニターおよびフィンガーカフを用いて CO、SVRI、SVVなどをモニタリングできる機器(Clearsight®)が腹腔鏡術後管理に有用かを検証した研究(42)などであるが、残念ながら未だ術後管理が行われる集中治療領域への臨床応用はなされていない。

上述した心臓手術患者の他にも、肝移植手術後患者は周術期の輸液管理に難渋しうる患者群である。肝移植術後はグラフト不全を防ぐべく臓器灌流を保つことを最優先とした管理が求められる。術後2～3週間は体血圧を維持しながら超音波検査でグラフト血流の評価を行い、胸腹水量に合わせて補液・輸血量を調節するため、この期間はグラフト臓器灌流を維持しつつも、過剰輸液に伴う呼吸不全や心不全に陥らないようなモニタリング管理を要する。拒絶反応や血流不全などによるグラフト不全が肝移植術後患者の予後に寄与することは言うまでもないが、術後の短期的・

長期的予後評価（死亡率、急性グラフト不全 early allograft dysfunction; 以下 EAD）に術後早期の SOFA スコア(43)や Model for End-stage Liver Disease スコア（以下 MELD score）（44, 45）、体重変化(46)が良い指標であったという報告がある。肝移植術後患者はしばしば周術期に大量の胸腹水を呈し、術後 14 日目の腹水が 1,000ml 以上の難治性腹水を呈する患者も半数近くに見られることが報告されている(47)。難治性腹水も MELD score や術中出血量、グラフトサイズと合わせて肝移植術後患者の予後不良因子のひとつとして知られており(48-52)、難治性腹水のリスク因子として MELD score、術前腹水量、ドナー年齢、グラフト部位やグラフトサイズ、手術時間、術後門脈血流速度などの関与(48, 49, 51, 53) が報告されている。移植術後患者の予後改善には、これらの因子に加え、術式や血液型適合状況、基礎疾患など、多くのパラメータを加味する必要がある。

更に、肝移植術後患者における周術期の末梢組織灌流評価で留意すべき点として、Lac との関連がある。末梢組織灌流評価に有用とされている Lac の主要代謝臓器が肝臓であるため、肝機能障害の存在下では低灌流がなくとも高値を呈する(54)ことが知られている。そのため、移植したグラフト肝がまだ十分機能していない肝移植術直後の患者においては、Lac が末梢組織灌流やグラフト肝の灌流を正確に評価しているとは考えにくい。肝移植術中、レシピエントの肝臓摘出からグラフト血

管吻合を経て再灌流するまでの間は無肝状態であるため、再灌流時の Lac は高値を呈する。敗血症患者や心臓血管術後患者において Lac 減少率の低さは患者の予後不良因子として報告されており(14, 55, 56)、Lac 減少率のことを一般的に乳酸クリアランス（以下 Lac クリアランス）と呼んでいる。肝移植術後患者でもグラフト機能改善に従い Lac が低下していくことが知られており(57)、早期の Lac クリアランスが EAD や予後の指標であったという報告(58)もある。このように、グラフト機能と Lac の関連を検証した研究は散見されるものの、肝移植術後患者の末梢循環灌流と Lac の関連を検証した研究はほぼない。Q-CRT や ΔA_b という新たな組織灌流モニタリング指標を加えることでより質の高い周術期管理を行える可能性が期待される。

また、肝移植術後患者の予後不良因子のひとつである難治性腹水に着目し、術後腹水量と末梢組織灌流パラメータとの関連が検証できれば、肝移植術周術期管理の一助になると考えられる。

【目的】

パルスオキシメータの原理を応用して測定した Q-CRT に関する同一測定者間の再現性および客観性については健常者や ED 患者を対象とした先行研究で検証されてきた。結果、CRT の特徴と同様に Q-CRT も年齢や外気温に影響して変化すること、 ΔA_b というもうひとつの新しい指標が敗血症患者では Lac と関連している可能性が示唆された。これらの先行研究はいずれも健常者や軽症 ED 患者を対象として行ったものであり、末梢組織灌流障害を呈することが多く、多数の臓器不全を呈している ICU 患者を対象とした研究は行われていない。また、いずれも単回測定結果の検証であり、同一患者に対して複数回 Q-CRT を測定した経時的変化を検証したものでなかった。

そこで本研究では、主な対象を ICU 患者として、Q-CRT および ΔA_b が末梢組織灌流を反映するモニタリング指標として有用であるかを調べることを目的とした。まず、Q-CRT、 ΔA_b の信頼度評価を行い、先行研究の再現性を検証する目的で性別・年齢・体温と 2 指標の関連を評価した。続いて敗血症や ARDS などの ICU 入室患者を対象に、各臨床パラメータと 2 指標の経時的変化を検証した。最後に、Q-CRT および ΔA_b が肝移植術後患者の周術期管理や予後評価において有用かどうかを検討する目的で肝移植術後患者を対象とした単施設前向きコホート研究を行った。

これらの対象患者（敗血症患者および末期肝不全患者）では、その多くが hyperdynamic state にあるものの末梢組織灌流が低下する病態にあるといえる。本研究では、そのような患者群においても Q-CRT と ΔA_b が末梢組織灌流のパラメータとして有用であるかを検証することを目的とした。

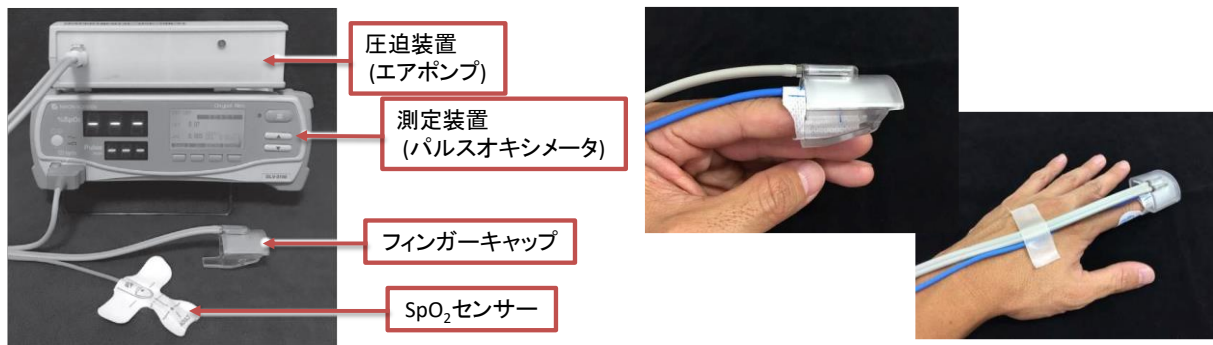
【方法】

パルスオキシメータを用いた Q-CRT、 ΔA_b の測定原理

日本光電社製の SpO₂ センサー (TL-271T[®]) およびパルスオキシメータ (OLV-3100[®])、自動圧迫装置を用いて測定した。パルスオキシメータおよび自動圧迫装置は日本光電社と共同開発したものであるが、これらの方法は保険診療において未承認である。Q-CRT の定義および測定原理を以下に示す(29, 59)。

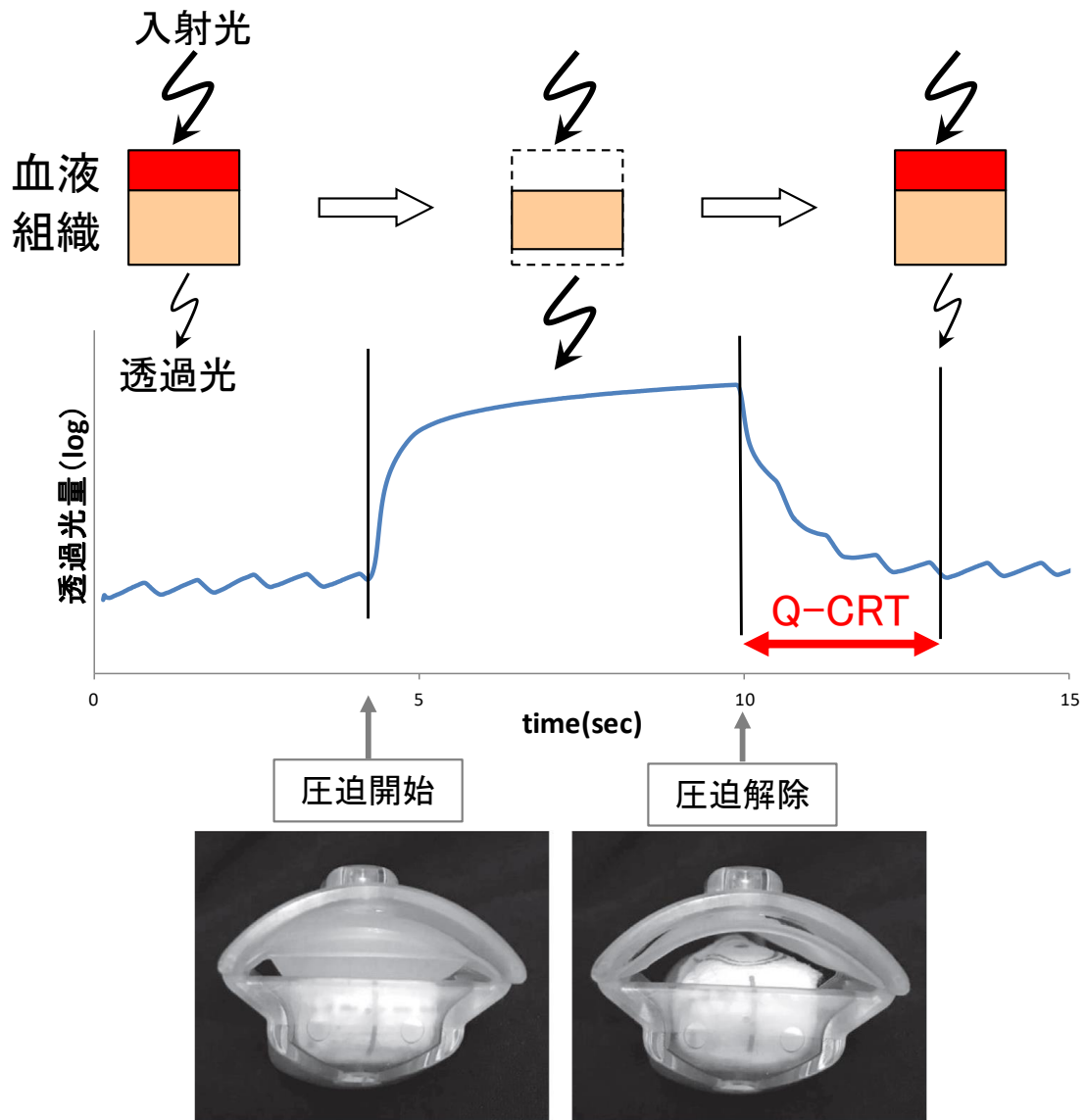
指尖部に装着したパルスオキシメータで得られる透過光量は入射光量に対して血液と血液以外の光吸収により減光されたものになる。SpO₂ センサー上に指尖を自動で圧迫する装置を取り付けて圧迫すると(図 1)、指尖部の血液が排除されて透過光量が増加し、圧迫を解除すると再び血液が充満されて透過光量が減少する。圧迫を解除した時間を開始点とし、血液が 90%再充満するまでの時間(秒)を Q-CRT と定義した(図 2)。圧迫開始前の透過光量は、圧迫開始前 2 秒間の平均値とし、圧迫中の透過光量は圧迫解除前 2 秒間の平均値とした。解析は、得られる透過光量を一定のサンプリングレートで収集した。赤外光(IR)は赤色光(R)に比べてヘモグロビンの光吸収が酸素飽和度の影響を受けにくい(81)ため、その透過光量が測定部位の血液の容積を反映すると考え、赤外光の透過光に対して解析を行った。

図1：パルスオキシメータと圧迫装置



測定には自動圧迫装置（エアポンプ）とパルスオキシメータを用いる
SpO₂センサーを装着後、フィンガーキャップを上から被せるように装着し、ズレないようにテープで固定する

図 2 : Q-CRT の測定方法と定義



透過光量は指尖部の圧迫により増加し、圧迫解除とともに減少する
圧迫解除後、指尖部の血液が90%再充満されるまでの時間をQ-CRTと定義した

また、Q-CRT 測定と同時に圧迫開始前と圧迫中の IR と R の透過光量差を得ることが出来る。Lambert-Beer の法則を用いると、透過光量は下記の通り表される。

$$A = \log\left(\frac{L_{in}}{L_{out}}\right) = Ab + At = Eb \times Hb \times Db + Zt \times Dt$$

A : 減光度 Lin : 入射光 Lout : 透過光 E : 吸光係数(dL/(g.cm))
Hb : ヘモグロビン濃度(g/dL) D : 厚み(cm) Zt : 血液以外の組織の減光率(1/cm)
b : 血液 t : 血液以外の組織

Q-CRT 測定時に指尖を圧迫した部分は血液が排除され、その時の透過光量は圧迫により変形した血液以外の組織の光吸収により減光されたものになる。

$$A_{\text{圧迫}} = \log\left(\frac{L_{in}}{L_{out_{\text{圧迫}}}}\right) = At_{\text{圧迫}} = Zt \times Dt_{\text{圧迫}}$$

この時、圧迫前と圧迫中の透過光量の差分が血液と変形した血液以外の組織の圧迫前後の変化分 (減光度 $A - A_{\text{圧迫}}$) として求められ(図 3 上)、これが血液の減光度と血液以外の組織の減光度の和となる。

$$A - A_{\text{圧迫}} = \log\left(\frac{L_{out_{\text{圧迫}}}}{L_{out}}\right) = Ab + (At - At_{\text{圧迫}}) = Eb \times Hb \times Db + Zt \times (Dt - Dt_{\text{圧迫}})$$

これを IR と R の 2 波長で測定するとそれぞれ以下の式で示される。

$$A_R = \log\left(\frac{L_{out_{\text{圧迫}_R}}}{L_{out_R}}\right) = Ab_R + (At - At_{\text{圧迫}})_R = Eb_R \times Hb \times Db + Zt_R \times (Dt - Dt_{\text{圧迫}})$$

$$A_{IR} = \log\left(\frac{L_{out_{\text{圧迫}_{IR}}}}{L_{out_{IR}}}\right) = Ab_{IR} + (At - At_{\text{圧迫}})_{IR} = Eb_{IR} \times Hb \times Db + Zt_{IR} \times (Dt - Dt_{\text{圧迫}})$$

血液以外の組織は波長依存性が少ないと考え、 $Z_{tR}=Z_{tIR}$ として2つの差分を求めると、血液以外の組織の減光度が除去されて純粋な血液のみの減光度を得ることができ(図3下)、これにより得られるパラメータを吸光度変化(ΔA_b)と定義した。

$$\Delta A_b = A_{IR} - A_R = \log\left(\frac{Lout_{\text{圧迫IR}}}{Lout_{IR}}\right) - \log\left(\frac{Lout_{\text{圧迫R}}}{Lout_R}\right) = (Eb_{IR} - Eb_R) \times Hb \times Db$$

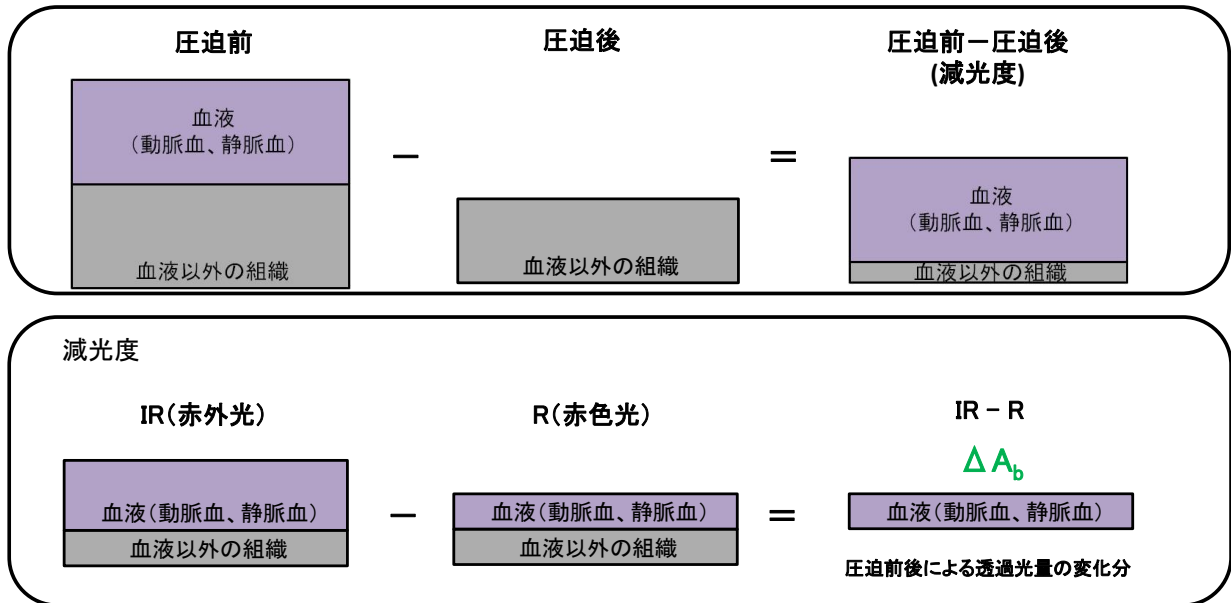
上式より、簡易的に ΔA_b を下記のように捉えることができる。

$$\Delta A_b = (\text{IR 吸光係数} - \text{R 吸光係数}) \times \text{ヘモグロビン濃度} \times \text{圧迫による血液量変化}$$

つまり、酸素飽和度、Hb、循環血液量の3要素からなるパラメータであり、末梢組織への酸素運搬を反映していると考えられる。つまり、 ΔA_b が小さい場合は酸素飽和度の低下、ヘモグロビンの低下、もしくは末梢循環血液量減少のいずれかが生じて、末梢組織への酸素運搬量が減少していることが示唆され、大きい場合はその逆の病態であると理解することができる。

更に、脈動率というパラメータも算出した。これは全透過光の拍動している成分(主に動脈血)の比率を示すものであり、拍動成分を非拍動成分(組織の厚みや静脈血)で除して求められる。図2および下図4(b)の非圧迫時に確認される細かい振幅が脈動を示している。脈動率が高い場合は動脈血が多い、もしくは血管が拡張していることを示し、低い場合には動脈血が少なく血管が収縮していることを示す。

図 3：吸光度変化(ΔA_b)の定義



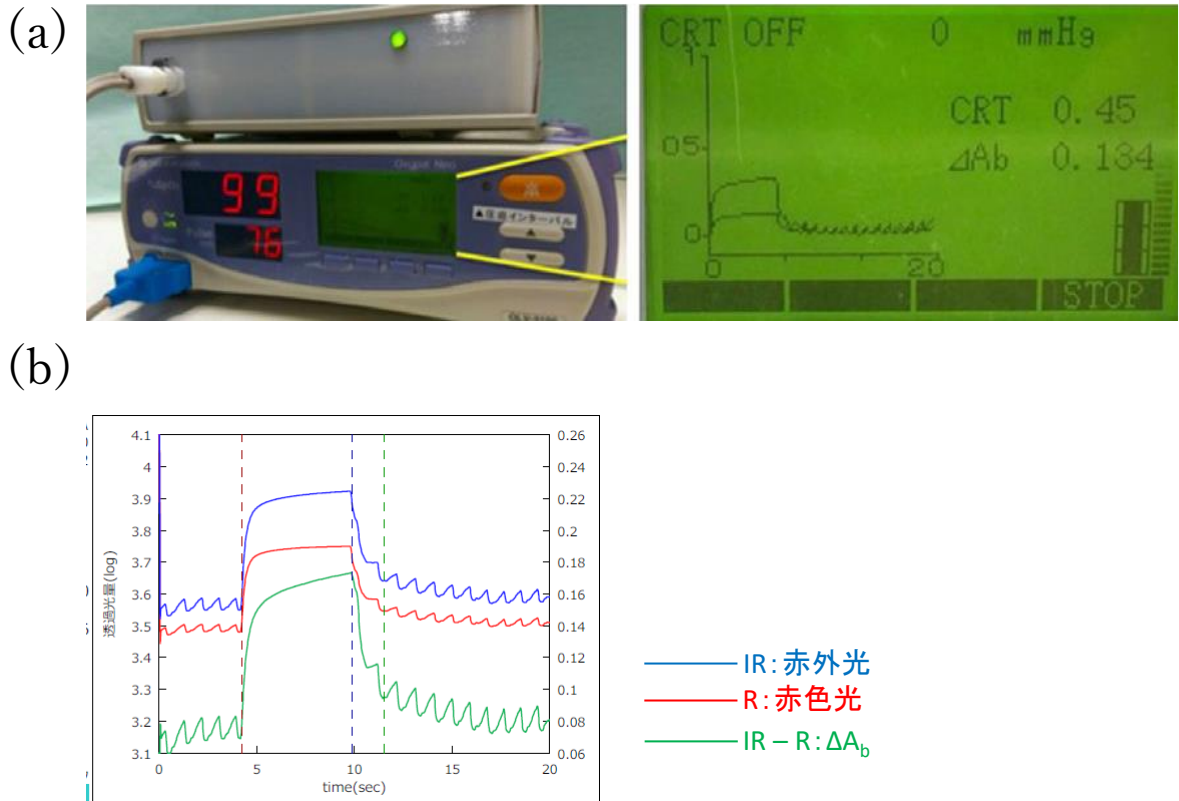
赤外光(IR)と赤色光(R)の圧迫前と圧迫中の減光度差を吸光度変化(ΔA_b)と定義した

Q-CRT、 ΔA_b の測定方法

パルスオキシメータと自動圧迫装置を連結し、患者の左右いずれかの示指もしくは中指に SpO_2 センサーを取り付ける。フィンガーキャップを上から被せるように装着し、コードと皮膚をテープで図 1(右)のように固定する。測定が開始されるとフィンガーキャップに取り付けた空気袋が膨張し、500 mmHg の圧力で 5 秒間爪床を圧迫し、その後圧迫が解除される。パルスオキシメータで得られた透過光量から、Q-CRT および ΔA_b が算出される。測定が終わると結果がリアルタイムにパルスオキシメータのモニター画面に表示され(図 4 (a))、本体メモリには図 4(b)のような波形データとして記録される。

1 回の測定に要する時間は圧迫前から測定値結果が出るまで約 15 秒、本体メモリへの書き込み時間を加えると約 2 分である。一度装着してしまえば繰り返して測定することが可能である。本研究では、1 人あたり連続 5 回計測し、5 つの平均値を測定結果とした。全ての測定は ICU の患者ベッドサイドで行い、室温 24~26°C、暗所ではなく照明がついた環境下で測定した。

図 4：測定装置モニター画面および波形データ



測定結果がリアルタイムに測定装置のモニター画面((a)右図)に表示され、波形データ(b)が本体メモリに記録される

赤外光(IR)および赤色光(R)の透過光量(log)は左軸で、IR-R(ΔA_b)は右軸で示した

倫理承認と参加同意

本研究は日本光電社との共同研究契約を締結して遂行したものであり、ヘルシンキ宣言に準拠し、東京大学大学院医学系研究科・医学部の倫理審査委員会に承認されたものである [承認番号 11773]。参加者本人もしくは代諾者に術前ないし測定時にインフォームドコンセントを行い、書面による同意を取得した。

以下、本研究で行った検証について、順に記載する。

【検証1】 Q-CRT、 ΔA_b の信頼度および先行研究の再現性検証

目的と方法

① Q-CRT、 ΔA_b の信頼度検証

Shinozaki、Oi、Morimura らの研究では測定結果を3回の測定値平均としていたが、3回の測定値にバラつきが見られた。そこで、測定回数を何回とした場合に最も測定値の信頼度が高くなるかを検証する目的で、健常人（博士論文申請者本人）で測定した Q-CRT、 ΔA_b 結果 41 回分の測定データを用いて解析を行った。1回あたり5回連続測定し、測定を重ねた場合の測定値の変化を確認した。また、1回目から3回目、1回目から4回目、1回目から5回目の測定値を用いてそれぞれ平均値（average value）、標準偏差（standard deviation；以下 SD）、変動係数（coefficient of variation；以下 CV）を算出した。変動係数の平均値が最も小さくなる測定回数を確認し、Q-CRT、 ΔA_b 間の変動係数の比較を行った。

② 性別、年齢、体温に伴う Q-CRT と ΔA_b の変化

以下の検証3で対象とした肝移植術後患者33名のICU入室時の測定データを解析に用いた。Q-CRT、 ΔA_b それぞれに関して、性別は箱ひげ図で、年齢および体温は散布図を書き、Pearsonの相関係数を用いて2指標との相関を検証した。

③ 低温環境、低体温からの復温による Q-CRT、 ΔA_b の変化

外気温変化に伴う Q-CRT、 ΔA_b の推移

健康人（博士論文申請者）1名を対象にエアコンの設定温度を変化させて Q-CRT と ΔA_b 、脈動率、腋窩温を記録した。開始時を1回目の測定とし、90分間で計10回、約10分ごとに Q-CRT と ΔA_b を測定した。室温、Q-CRT、 ΔA_b 、脈動率の推移を折れ線グラフに示した。尚、測定間隔が10分と短いため、本検証に限り連続5回の測定値平均ではなく連続2回の測定値平均を測定結果として解析に用いた。

エアコンの設定温度

時間経過	開始時	⇒	5分	⇒	20分	⇒	30分	⇒	45分以降	⇒	90分
設定温度	26°C		28°C		24°C		20°C		26°C		

低体温復温時における Q-CRT、 ΔA_b の推移

低体温症の診断で ICU に入室した患者(N=1)の Q-CRT と ΔA_b を測定し、測定時の深部体温（膀胱温）と比較した。復温方法は体表面（温風ブランケット（ベアーハーガーブランケット™）および暖房（室温 30°C））と体内（人工呼吸器回路による加温、加温した補液）双方からのアプローチとした。測定は約30分ごとに行い、復温が完了（36°C台）するまで継続した。1回あたりの測定は5回連続して行い、その平均値を測定結果として解析に使用した。

④ 敗血症患者における各臨床パラメータと Q-CRT、 ΔA_b の関連

ICU 入室時診断が敗血症ないし敗血症性ショックであった患者 11 名を対象とし、末梢組織灌流を反映する臨床パラメータと Q-CRT、 ΔA_b の相関を検討した。臨床パラメータは下記の通り Sepsis-3(15)で定義されている qSOFA スコア、SIRS 診断項目および敗血症ガイドラインに記載されているものから選択した。また、分時換気量 (minute volume, 以下 MV) は代謝亢進に伴い変動しうることから、人工呼吸器装着患者は MV もパラメータとして採用した。

qSOFA スコア	収縮期血圧(systolic blood pressure, 以下 sBP) 呼吸数(respiratory rate, 以下 RR)
SIRS 診断基準	脈拍数(heart rate, 以下 HR) 体温(body temperature, 以下 BT)、RR
敗血症ガイドライン	中心静脈圧 (central venous pressure, 以下 CVP) 平均動脈圧(mean arterial pressure, 以下 MAP)、Hb、Lac

散布図を用いてデータの分布を確認し、変数間の相関を Spearman 順位相関で解析した。尚、それぞれの臨床パラメータは正規分布を示さない連続変数とみなし、自然対数に変換したものを解析に使用した。

結果

① Q-CRT、 ΔA_b の信頼度検証

2018年7月から12月の間に任意のタイミングで41回測定した結果を用いた。

測定中の室温は24～27°C、測定指は左示指、坐位の状態で行った。測定部分の皮膚温が低い場合には測定を重ねるごとにQ-CRTが短縮、 ΔA_b が大きくなる傾向が観察された。測定回数（3回、4回、5回）ごとの平均値、SD、CVをまとめて下表1に示す。測定回数が増えるほどQ-CRTの平均値は短縮し、 ΔA_b は大きくなる傾向にあり、5回の測定値のバラつきや変化が反映されていた。変動係数が最も小さい値を示したのはQ-CRTは測定回数3回のときであり、 ΔA_b は4回のときであった。Q-CRTより ΔA_b の方が変動係数は小さい値を示し、検査精度が高い結果であった。

表 1：測定回数ごとの平均値、標準偏差、変動係数

測定回数	3回	4回	5回
Q-CRT 平均値	3.44 (2.57-4.04)	3.06 (2.71-3.75)	2.90 (2.43-4.22)
Q-CRT 標準誤差	1.46 (0.56-2.84)	1.30 (0.69-2.52)	1.66 (0.71-3.19)
Q-CRT 変動係数	0.42 (0.26-0.67)	0.49 (0.29-0.70)	0.57 (0.38-0.72)
A _b 平均値	0.076 (0.064-0.090)	0.079 (0.069-0.097)	0.086 (0.070-0.099)
A _b 標準誤差	0.021 (0.014-0.027)	0.020 (0.014-0.026)	0.022 (0.016-0.026)
A _b 変動係数	0.26 (0.18-0.35)	0.23 (0.18-0.32)	0.27 (0.19-0.33)

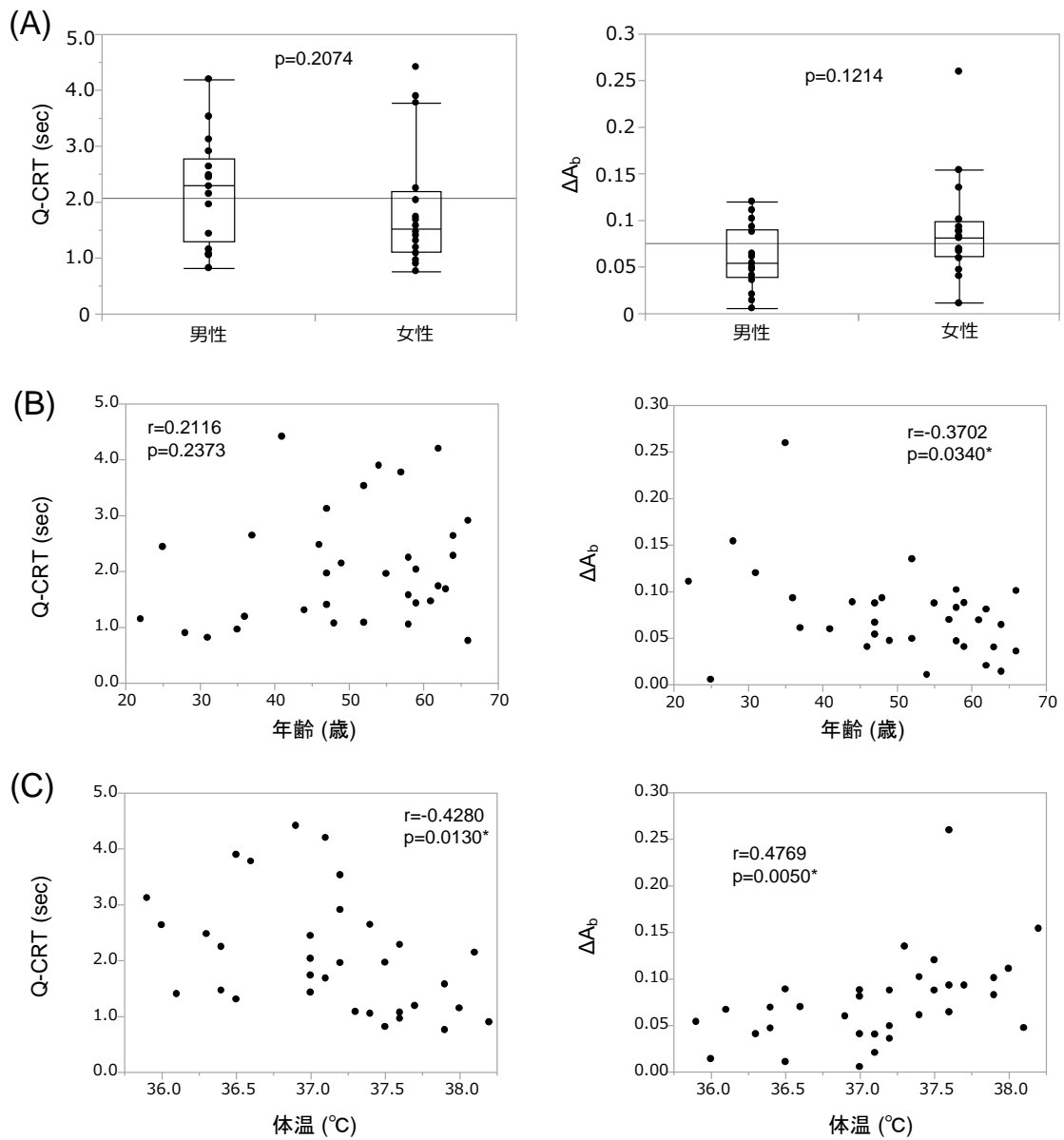
Q-CRT および ΔA_b の測定回数ごとの平均値と SD、CV について、
 それぞれ中央値と四分位範囲 (interquartile range, 以下 IQR) を示した (N=41)

② 性別、年齢、体温に伴う Q-CRT、 ΔA_b の変化

肝移植術後患者 33 名の性別、年齢、体温に伴う Q-CRT と ΔA_b の解析結果および散布図を図 5 に示した。測定はすべて移植手術後の ICU 入室時に行い、照明がついた状態で、室温は 24~26°C に設定されていた。また、測定時に温風ブランケットなどの保温装置を使用している患者はおらず、全患者で測定環境に差はなかった。

Q-CRT、 ΔA_b とともに性別による群間差はなかったが、年齢が低いほど Q-CRT は短く、 ΔA_b が大きい傾向を示した。また、体温が高いほど Q-CRT は短く、 ΔA_b は大きい傾向を示し、それらは統計学的にも有意であった。

図5：肝移植術後患者における性別、年齢、体温と Q-CRT および ΔA_b の関連



肝移植術後患者の性別(A)、年齢(B)、体温(C)の箱ひげ図と散布図を示した (N=33)

Pearson の相関係数(r)および p 値はそれぞれグラフ内に示した (*p 値<0.05)

③ 低温環境、低体温からの復温に伴う Q-CRT、 ΔA_b の変化

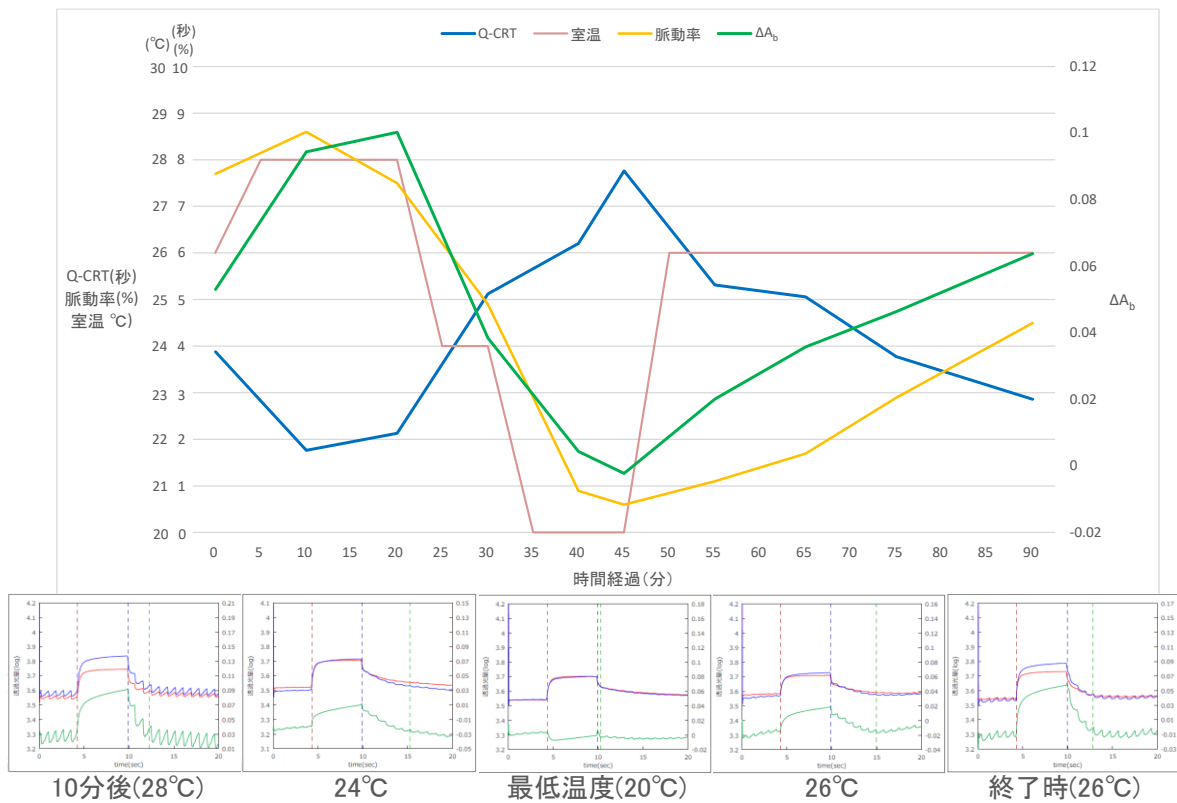
外気温変化に伴う Q-CRT、 ΔA_b の推移

健常者（博士論文申請者）1名を対象とした。先行研究(31)の確認目的であり、測定は1回のみ、再現性の確認は行っていない。

経過中の腋窩温は 35.8~36.9°C であり、低温時に最も低くなっていた。室温の設定温度および Q-CRT、 ΔA_b の経時的変化を折れ線グラフで図 6 に示し、その下に各測定時の解析データ波形示した。

室温の低下とともに Q-CRT は延長し、 ΔA_b は低下したが、室温の再上昇により Q-CRT は短縮し、 ΔA_b は増加した。また、脈動率は ΔA_b と同様に室温低下とともに低下し、室温上昇とともに増加した。

図 6：周囲の温度変化に伴う Q-CRT と ΔA_b の推移



Q-CRT、脈動率、室温は左軸、 ΔA_b は右軸で示した

解析波形の圧迫中に見られる上向き大きな振幅は ΔA_b を示し、非圧迫時に見られる緑線の細かな振幅は脈動率を示している

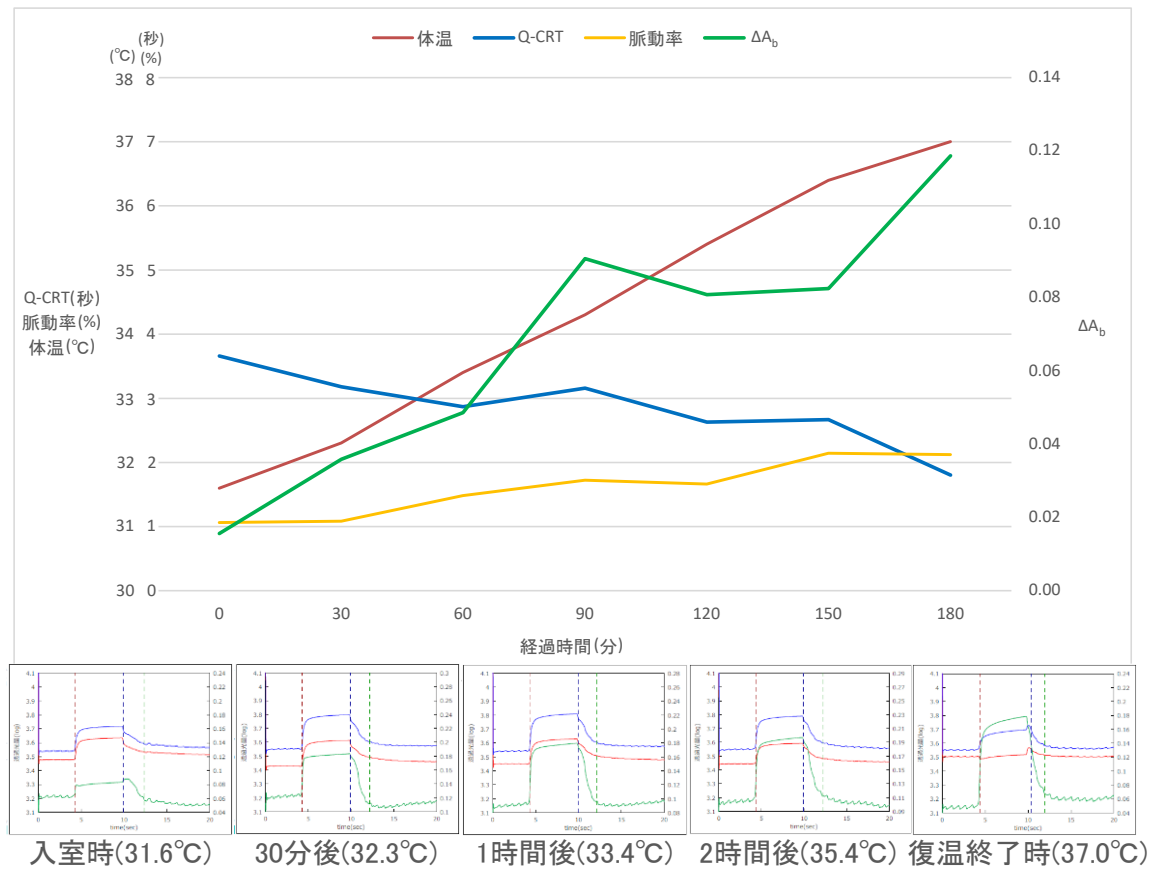
低体温復温時における Q-CRT、 ΔA_b の推移

冬期に屋外で倒れていたため救急搬送され、低体温症の診断で入院した 55 歳男性患者 1 名を対象とした。搬送時体温は 24.9°C であり、初療室で気管挿管を行い、不整脈出現リスクが減少する 32°C まで復温後、ICU へ入室した。ICU 入室時の体温は 31.6°C であり、約 3 時間で 37°C まで上昇した。患者は甲状腺機能低下症、精神疾患、アルコール多飲歴があり、偶発性低体温症以外の関与も考えられた。復温とともに意識障害は改善した。

初療中に来院した家族へ研究説明を行い、同意書を取得した。また、意識レベル回復後、患者本人にも同様に研究説明を行い、参加同意を得た。

ICU 入室時から復温完了までの Q-CRT、 ΔA_b 、脈動率、体温の推移を下図 7 に示す。体温上昇とともに Q-CRT は短縮し、 ΔA_b および脈動率は増加した。

図 7：低体温復温時における Q-CRT と ΔA_b の推移



Q-CRT、脈動率、体温は左軸、 ΔA_b は右軸で示した

解析波形の圧迫中に見られる上向き大きな振幅は ΔA_b を示し、非圧迫時に見られる緑線の細かな振幅は脈動率を示している

④ 敗血症患者における各パラメータと Q-CRT、 ΔA_b の関連

ICU に入室して集中治療が必要であると判断された敗血症患者 11 名を解析対象とした。患者は初期蘇生ないし初期治療後に ICU に入室しており、Q-CRT と ΔA_b は ICU 入室後に測定したものである。

患者背景を下表 2 に示す。11 名中 8 名が男性であり、主な感染源は消化器と呼吸器、尿路であった。また、敗血症性ショックの定義を満たした患者は 8 名であり、その全例で気管挿管を必要とした。人工呼吸器設定は臨床医の判断によって行われたため、強制換気設定と補助換気設定が混在していた。

ICU 入室時の Q-CRT、 ΔA_b と各パラメータの散布図を図 8 に、p 値と Spearman 相関係数(ρ)をまとめて下表 3 に示した。Q-CRT は MV(c)で強い正の相関を示し、 ΔA_b は HR(a)、MV(c)、Lac(g)と強い負の相関を示したが、統計学的にその他のパラメータは有意ではなかった。

表 2 敗血症患者背景

	中央値 (IQR)		中央値 (IQR)
性別 (男性)	8 (72.7%)	HR (回/分)	94 (85-107)
年齢 (歳)	75 (70-84)	sBP (mmHg)	96 (89-118)
体重 (kg)	50.2 (38.6-64.2)	MAP (mmHg)	71 (63-75)
感染源		RR (回/分)	20 (17-30)
消化器	4 (36.4%)	BT (°C)	37.4 (36.9-37.5)
呼吸器	3 (27.3%)	CVP (cmH ₂ O) [†]	11 (8-14)
尿路	2 (18.2%)	MV (L/分) ^{††}	12.4 (8.2-14.5)
その他	2 (18.2%)	pH	7.37 (7.24-7.44)
敗血症性ショック	8 (72.7%)	Lac (mmol/L)	3.8 (1.4-5.9)
気管挿管	8 (72.7%)	Hb (g/dL)	9.5 (8.1-10.7)
カテコラミン使用	10 (90.9%)	Q-CRT (秒)	4.50 (2.63-8.30)
		ΔA _b	0.022 (-0.020-0.037)
		脈動率	2.2 (1.3-3.8)

カテゴリカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値と IQR を表示した
(N=11, [†]N=10, ^{††}N=8)

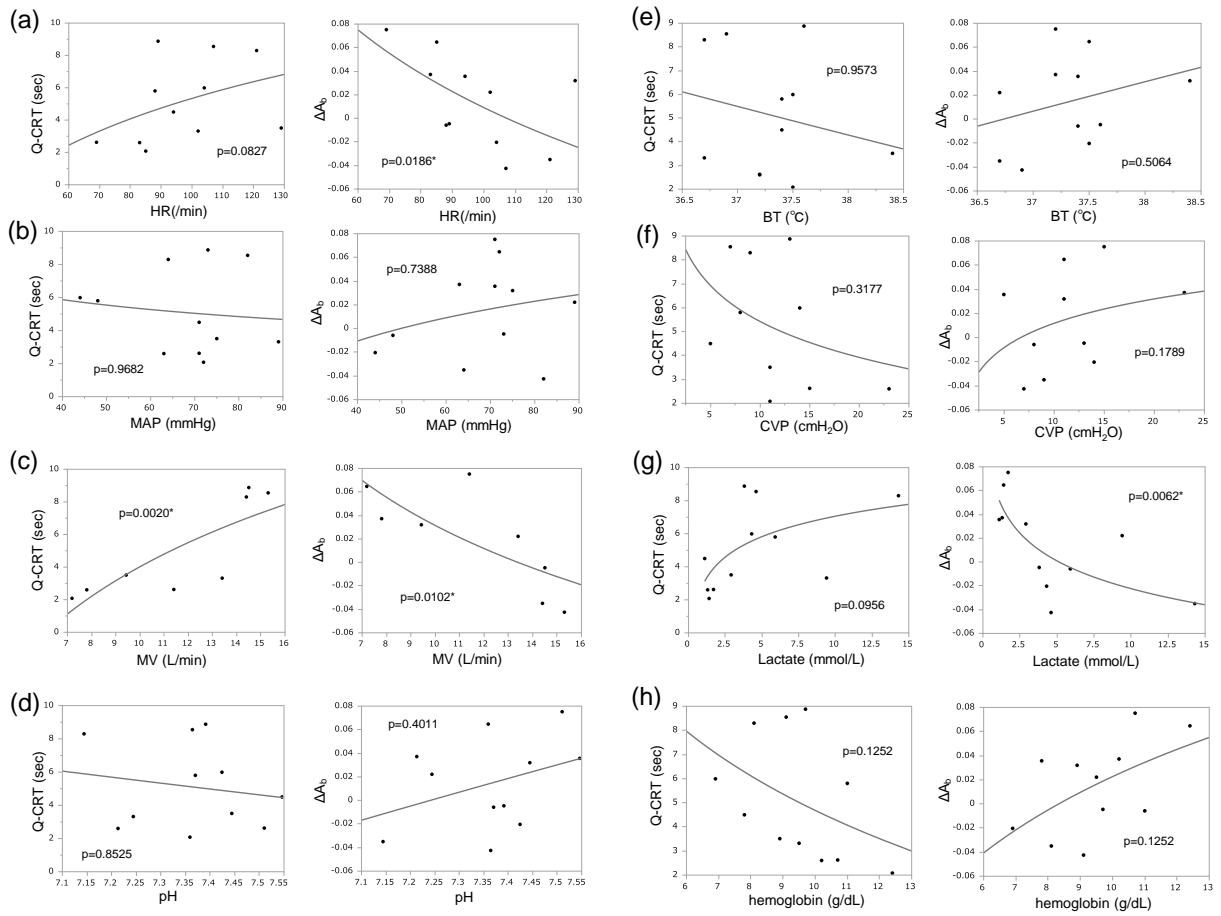
尚、表中の略語は以下の通りである

IQR; interquartile range, HR; heart rate, sBP; systolic blood pressure

MAP; mean arterial pressure, RR; respiratory rate, BT; body temperature

CVP; central venous pressure, MV; minute volume, Lac; lactate, Hb; hemoglobin

図 8：敗血症患者における各臨床パラメータと Q-CRT と ΔA_b の相関



近似曲線は各臨床パラメータを自然対数変換した上であてはめたものである

(N=11, (c)N=8, (f)N=10)

尚、p 値はグラフ内に示した (* p 値<0.05)

表 3：敗血症患者における各臨床パラメータと Q-CRT、 ΔA_b の相関

パラメータ	ρ	p値	パラメータ	ρ	p値
Q-CRT HR (/分)	0.5455	0.0827	ΔA_b HR (/分)	-0.6909	0.0186*
sBP (mmHg)	-0.0182	0.9576	sBP (mmHg)	-0.1139	0.7388
MAP (mmHg)	0.0137	0.9682	MAP (mmHg)	0.0319	0.9258
RR (回/分)	0.3661	0.2681	RR (回/分)	-0.4623	0.1523
MV (L/分) †	0.9048	0.0020*	MV (L/分) †	-0.8333	0.0102*
pH	0.0636	0.8525	pH	0.2818	0.4011
BT (°C)	0.0183	0.9573	BT (°C)	0.2248	0.5064
CVP (cmH ₂ O) ††	-0.3526	0.3177	CVP (cmH ₂ O) ††	0.4620	0.1789
Lac (mmol/L)	0.5273	0.0956	Lac (mmol/L)	-0.7636	0.0062*
Hb (g/dL)	-0.4909	0.1252	Hb (g/dL)	0.4909	0.1252

Spearman 順位相関係数(ρ)および p 値を示した (* p 値<0.05)

(N=11, †N=8, ††N=10)

尚、表中の略語は以下の通りである

HR; heart rate, sBP; systolic blood pressure, MAP; mean arterial pressure

RR; respiratory rate, BT; body temperature, CVP; central venous pressure

MV; minute volume, Lac; lactate, Hb; hemoglobin

【検証2】 集中治療患者における各臨床パラメータと Q-CRT、 ΔA_b の経時的変化

目的と方法

これまで行われてきた Q-CRT および ΔA_b の検証は単回測定結果をもとにしたものであった。臨床経過とともに変化していく各臨床パラメータと同様に、Q-CRT と ΔA_b がどのように変化するかを検証することを目的とした。

集中治療管理を要する疾患で ICU に入室した患者を対象とし、末梢組織灌流と関連する各モニタリングパラメータと Q-CRT、 ΔA_b の経時的変化、および各臨床パラメータとの関係を検討した。また、人工呼吸器患者の抜管や体外式膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation, 以下 ECMO) 離脱などのイベント前後での各パラメータの変化も合わせて検討した。

ICU 入室期間が 5 日以上となりうる、敗血症ないし敗血症性ショック、ARDS、意識障害の患者を横断的にエントリーし、解析の対象とした。

Q-CRT、 ΔA_b とともに経時的変化を検証するパラメータは、末梢組織灌流を反映しうる上記検証 1-④で使用した項目とした。また、本検証は同一患者間でのパラメータ推移を検証する目的であるため、脈動率も検証に用いた。

結果

集中治療を要する状態で ICU に入室し、横断的にエントリーした患者のうち 5 日以上の Q-CRT、 ΔA_b の経時的測定データが得られた ARDS 患者 1 名と敗血症性ショック患者 6 名を検証対象とした。尚、患者は初期蘇生ないし初期治療後に ICU 入室しており、Q-CRT、 ΔA_b の測定は ICU 入室後に行った。各々の患者に対して数日間連続測定した Q-CRT、 ΔA_b と末梢組織灌流に関わる各パラメータの経時的推移をグラフ化して比較した。全患者において人工呼吸器設定は患者の臨床経過に基づき臨床医の判断で設定変更されたため、強制換気設定と補助換気設定が混在していた。日々の測定は照明のついている時間帯に行ったが、時間は統一されていなかった。

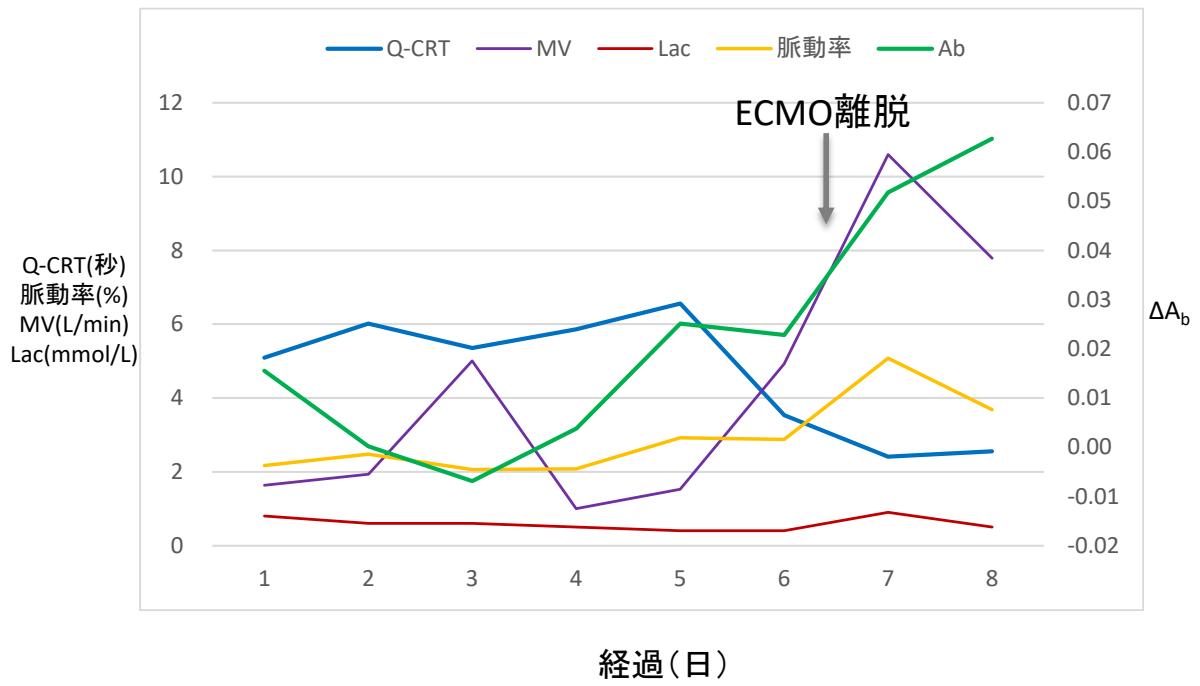
重症肺炎による ARDS 患者

呼吸苦および失神を主訴に救急搬送され、重症肺炎による ARDS から VV-ECMO 管理を要した 69 歳男性を対象にした。来院時 100%酸素投与下で SpO_2 75%、動脈血ガス pH 6.88、 pCO_2 141mmHg と著明な呼吸性アシドーシスを呈していた。初療室で気管挿管を行った後に ICU へ入室したが、2 型呼吸不全が進行したため、入院 2 時間後に VV-ECMO を導入した。VV-ECMO は第 6 病日に離脱したが、人工呼吸器管理はその後も継続した。呼吸器設定は臨床医判断で行われ、第 5 病日までは強制換気

設定、第 6 病日以降は補助換気設定であった。経過中の動脈血ガス pH は 7.33 から 7.47 の範囲を推移しており、ECMO 離脱直後が最も代謝性アルカローシスの状態であった。

入院日 VV-ECMO 導入後より第 8 病日までの MV と Lac および Q-CRT、 ΔA_b 、脈動率の推移を図 9-1 に示した。病態の改善に伴い Lac は低下傾向を示し、それに伴い ΔA_b と脈動率は増加する傾向にあったが、Q-CRT の推移は不安定であり Lac 推移との比較は困難であった。VV-ECMO 離脱後の測定結果が 2 回分しか得られず、ECMO 離脱前後での Q-CRT と ΔA_b の推移について比較検討することができなかった。検証 1-④で示した敗血症患者 11 名の検討では MV と Q-CRT が正の相関、 ΔA_b が負の相関を示していたが、VV-ECMO 装着中はそれとは異なり、MV が増加するにつれて Q-CRT は短縮し、 ΔA_b は増加する傾向にあった。

図 9-1：重症肺炎による ARDS 患者における Q-CRT と ΔA_b の推移



Q-CRT、脈動率、MV、Lac は左軸、 ΔA_b は右軸の単位で示した

敗血症性ショック患者

敗血症性ショックの診断でICUに入室し、気管挿管を必要とした患者6名を対象とした。患者背景を下表4に示す。対象患者は全員が70歳以上であり、糖尿病および担癌患者の割合が多かった。また、全例が菌血症に陥っていた。

また、患者6名それぞれの入院時から第5～7病日までのMVとLacおよびQ-CRT、 ΔA_b 、脈動率の推移を図9-2(a)-(f)に示した。全例ではないものの、Lacの低下とともにQ-CRTが短縮し、 ΔA_b と脈動率が増加傾向にあるものが多かった。また、上述の検証1-④：敗血症患者11名と同様、MVが減少するにつれてQ-CRTが短縮し、 ΔA_b が増加する変化を示した症例が多かった。患者による測定拒否や診療・病態への影響（せん妄リスクなど）から抜管後の測定回数が少なかったため、抜管前後での比較を行うことはできなかった。

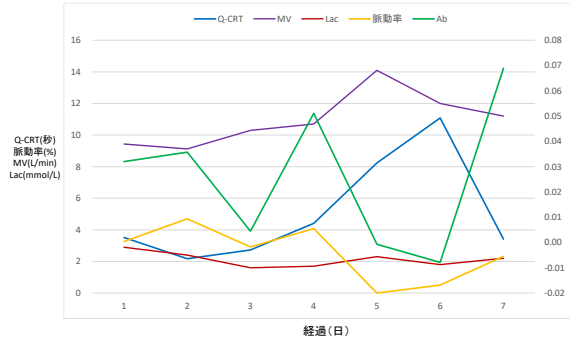
表 4：敗血症性ショック患者背景

患者No.	性別	年齢	病名	起因菌	背景疾患	ICU退室時 転帰
(a)	M	70	肺炎	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	胃癌、大腸癌、ステロイド性糖尿病	生存
(b)	M	73	尿路感染症	<i>Candida albicans</i>	両側水腎症、膀胱癌、腸管穿孔	生存
(c)	F	85	腎盂腎炎	<i>Klebsiella pneumoniae, ESBL+</i>	多発結腸憩室出血	生存
(d)	F	84	胆管炎	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	糖尿病、胃癌、脳梗塞 慢性腎不全、リウマチ性多発筋痛症	生存
(e)	M	84	カテーテル由来血流感染症	<i>Staphylococcus caprae</i>	糖尿病、肺血栓塞栓症、前立腺癌	生存
(f)	F	77	肝膿瘍	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	糖尿病、膵臓癌、肝膿瘍	生存

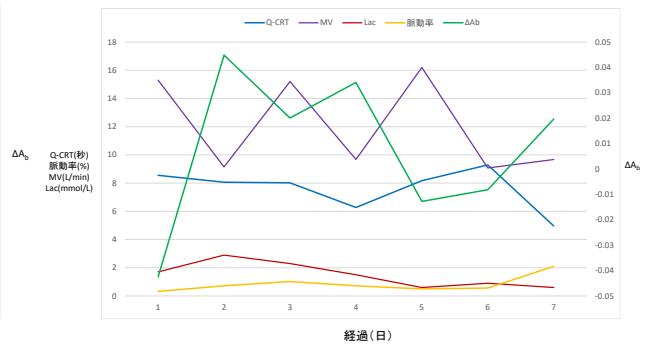
対象となった敗血症性ショック患者 6 名の性別、年齢、病名、血液培養起因菌、背景疾患、ICU 退室時の転帰を順に示した
尚、性別の M は男性を、F は女性を示している

図 9-2：敗血症性ショック患者における Q-CRT と ΔA_b の推移

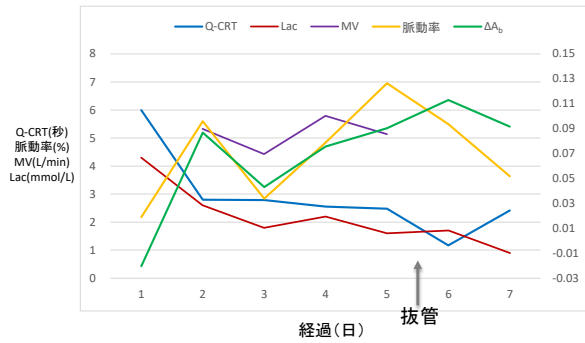
(a) 肺炎 (*Pseudomonas aeruginosa*)



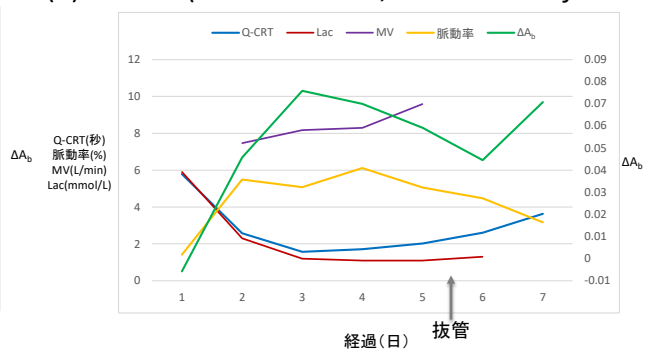
(b) 尿路感染症 (*Candida albicans*)



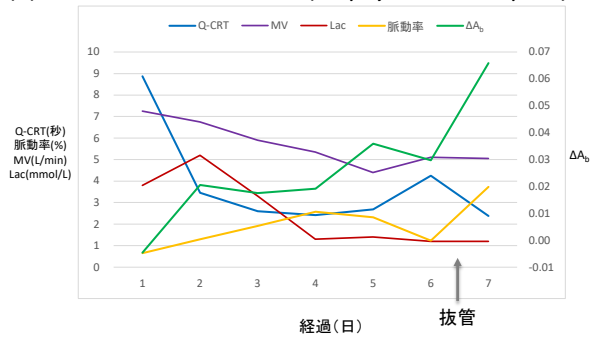
(c) 腎盂腎炎 (*Klebsiella pneumoniae*, ESBL+)



(d) 胆管炎 (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*)



(e) ケーテル由来血流感染症 (*Staphylococcus caprae*)



(f) 肝膿瘍 (*Klebsiella pneumoniae*)

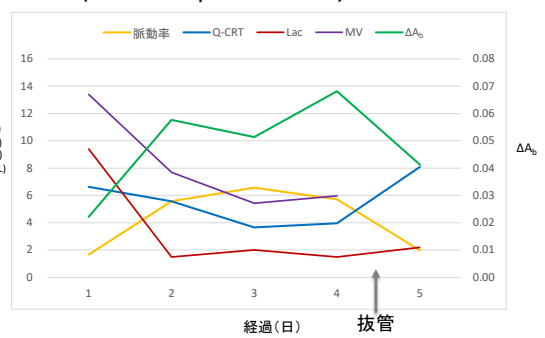


表 4 の患者 No.(a)-(f)がそれぞれ上記(a)-(f)に該当している
 Q-CRT、脈動率、MV、Lac は左軸、 ΔA_b は右軸の単位で示した
 また、抜管のタイミングをグラフ中に矢印で示した

【検証3】肝移植術後患者を対象とした前向きコホート研究

目的と方法

肝移植術後患者の予後はレシピエント背景だけでなく、グラフト背景・血液型適合状況、術式および手術経過など、多くの因子が関わることが知られており(48-50)、術後の難治性腹水(51, 52)や体重変動(46)、Lac クリアランス(57, 58, 60)も良い指標となりうる。一方で、術後早期はLac クリアランスがグラフト機能を反映するものの、敗血症性ショック患者のように末梢組織灌流の指標とはなりにくい(54, 57)。特に術後難治性腹水を呈する患者では大量補液や輸血を要する。そこで、バイタルサインや超音波検査などに加えて Q-CRT と ΔA_b が末梢組織灌流の新たな指標として周術期補液管理の一助となるかを検証することを目的とした。更に、肝移植術後患者の周術期管理に 2 指標が有用な指標であるかどうかも合わせて検証した。

◎ 対象患者および除外基準

2018 年 6 月～2019 年 7 月の間に東京大学医学部附属病院において生体肝移植術もしくは脳死肝移植術を受けて当院 ICU へ入室した成人患者 41 名を対象とした単施設前向きコホート研究を行った。参加同意が得られなかった患者、測定時に拒否があった患者、解析に必要なデータのいずれかが欠損していた患者は除外した。

◎ 評価項目および検証内容

主要評価項目

ICU 滞在日数、術後在院日数、術後 14 日間の腹水総量を主要評価項目と定め、ICU 入室時（postoperative day 0；以下 POD0 と定義）の Q-CRT、 ΔA_b の関連を散布図および Spearman 順位相関を用いて検証した。続いて各主要評価項目の中央値で患者を 2 群に分け、ICU 滞在・術後在院日数の長い群および腹水量の多い群を 1 として ROC 解析を行い、AUC を算出、ROC 曲線を作成した。尚、難治性腹水の定義が研究によって様々であること、周術期管理に関する検証を目的としていることから、予後に関係する因子のひとつである術後体重変化が輸液総量や腹水総量と関連していると考え、本研究では術後 14 日間の腹水総量を主要評価項目のひとつに設定した。

上記解析に加えて下記 5 つの検証を行ったので方法を順に記載する。

① 術前腹水量と術後腹水量の比較

麻酔記録中の腹水量を術前腹水量と定義して術前腹水量をもとに患者を 3 群（腹水なし群、腹水少量群 1-999ml、腹水多量群 >1,000ml）に分けた。これら 3 群間で術後 14 日間の腹水総量を比較した。

② 難治性腹水群(47)と非難治性腹水群間における各パラメータの群間比較

術後 14 日目（以下 POD14）の腹水量をもとに難治性腹水に該当するか否かで患者を 2 群に分け、術前・術中・術後の各パラメータで群間差がある項目を検証した。

③ 術翌日の Q-CRT と ΔA_b の主要評価項目との関連

術翌日に測定した Q-CRT と ΔA_b の値と主要評価項目間に関連があるかを散布図および Spearman 順位相関を用いて検証した。

④ ICU 入室時から術翌日にかけての Q-CRT、 ΔA_b 変化量と主要評価項目との関連

POD0 および術翌日（以下 POD1）の測定結果を得た患者を対象とした。POD0 から POD1 への Q-CRT、 ΔA_b の変化をもとにそれぞれ改善群（Q-CRT 短縮、 ΔA_b 増加）と増悪群（Q-CRT 延長、 ΔA_b 減少）の 2 群に分け、主要評価項目における群間差を検証した。

また、Q-CRT と ΔA_b の POD0 から POD1 にかけての変化量と主要評価項目における散布図を作成し、Spearman 順位相関係数を求めた。尚、Q-CRT、 ΔA_b の変化量は POD1 から POD0 の値を減じた値として計算した。

⑤ 術後 24 時間の Lac クリアランスと Q-CRT、 ΔA_b の変化量との関連

まず、術中最大値、ICU 入室時(POD0)、術後 12 時間、術後 24 時間の Lac 推移を中央値と合わせてグラフ化した。更に、ICU 入室時(POD0)と術後 24 時間両方のデータがある患者を対象とし、ICU 入室時(POD0)から術後 24 時間にかけての Lac クリアランスをそれぞれ下式より求めた。

$$\text{Lac クリアランス} = \frac{(\text{Lac}_{\text{ICU 入室時}} - \text{Lac}_{\text{24 時間後}})}{\text{Lac}_{\text{ICU 入室時}}} \times 100$$

ICU 入室時(POD0)の Q-CRT と ΔA_b 、ICU 入室時から術後 24 時間にかけての Q-CRT と ΔA_b 変化量と、上式で求めた Lac クリアランス間に相関があるかどうかを散布図および Spearman 順位相関を用いて検証した。また、Lac クリアランスと主要評価項目間の関連も同様に検証した。

◎ データ収集および診療経過

ICU 入室時(POD0)および術翌日(以下 POD1)に Q-CRT と ΔA_b を測定した。解析に必要な患者背景および各データはカルテ記録や麻酔記録、手術記録から収集した。1 日 2 回担当医による超音波検査および胸腹部レントゲンを行い、6 時間ごとに動脈血液ガス測定が行われた。本研究では腹水量を腹水 (ドレーン排液)、浸出液

(ガーゼカウント)、胸水(胸腔ドレーン排液)の合計と定義した。日々の補液量(輸血含む)は担当医の判断によって行われ、臨床経過と全身状態をもとにICU退室や退院日の調整が行われた。ICU退室の目安は1日の補液量が5000mlを下回った頃、術後14日頃としているが、ICUベッド状況や土日祝日を挟む場合にはこの限りではなかった。尚、診療に関する判断にQ-CRTおよび ΔA_b の測定結果は用いられていない。

◎ 統計解析手法

連続変数は中央値とIQRで、カテゴリー変数は件数とパーセントで表示した。連続変数の比較はWilcoxon順位和検定を用い、カテゴリー変数の比較はカイ二乗検定もしくはFisherの正確検定を用いた。変数間の相関はPearson相関もしくはSpearman順位相関を用いて解析した。正規分布を示さない連続変数は自然対数に変換して解析に使用した。ROC解析のカットオフ値はYouden indexを採用した。上記を除く詳細な解析方法は各検証方法中に記載した。

以上全ての統計解析および計算はExcelおよびJMP®Proソフトウェア(バージョン14.2.0; SAS Institute, Cary, NC)を使用して行った。

両側確率(p)値は0.05未満で統計学的に有意であると判断した。

結果

患者・グラフト背景および術中因子、術後 ICU 入室時データ

期間中に ICU へ入室した患者 41 名（生体 34 名・脳死 7 名）のうち、除外基準に該当する患者を除き、解析対象となった患者は 33 名であった。測定は照明がついた状態で行い、室温は 24～26℃に設定されており、測定中温風ブランケット（ベアーハガーブランケット™）などの保温装置を使用していた患者はいなかった。また、患者は仰臥位で測定指は体側に位置した状態で測定した。測定中、8 割以上の症例で細胞外液ないし輸血が時間流量 200～500ml の速度で投与されていた。

対象患者の術前レシピエント背景(表 5-1)、グラフト背景および術中因子(表 5-2)を示した。

表 5-1：術前レシピエント背景

		中央値 (IQR)	
術前	年齢 (歳)	52 (43–60)	
レシピエント背景	性別(男性数)	17 (51.5%)	
	体重 (kg)	57.7 (53.3–68.0)	
	BMI (kg/m ²)	21.0 (19.0–24.4)	
	原疾患		
	HBV陽性	2 (6.1%)	
	HCV陽性	3 (9.1%)	
	自己免疫性 (PBC/PSC/AIH)	8 (24.2%)	
	アルコール性	5 (15.2%)	
	その他	15 (45.5%)	
	Child–Pugh score	10 (8–12)	
	MELD score	15 (10–19)	
	腹水の有無	13 (39.4%)	
	albumin (g/dL)	2.8 (2.4–3.2)	
	T-Bil (mg/dL)	2.3 (1.2–7.4)	
	PT-INR	1.27 (1.10–1.57)	

カテゴリーカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値と IQR を表示した (N=33)

尚、表中の略語は以下の通りである

IQR; interquartile range, BMI; body mass index, HBV; hepatitis B virus
HCV; hepatitis C virus, PBC; primary biliary cirrhosis, PSC; primary sclerosing cholangitis
AIH; autoimmune hepatitis, MELD; the model for end-stage liver disease
T-Bil; total bilirubin, PT-INR; prothrombin time international normalized ratio

表 5-2：グラフト背景・術中因子

		中央値 (IQR)
グラフト背景	生体ドナー	27 (81.8%)
	年齢 (歳)	43 (32–54)
	性別(男性数)	8 (27.6%)
	グラフト体積 vs. recipient's SLV (%)	
	生体ドナー	44.2 (38.0–51.1)
	脳死ドナー	114.0 (95.0–140.1)
	GRWR (%)	
	生体ドナー	0.89 (0.70–1.06)
	脳死ドナー	2.29 (1.84–2.70)
術中因子	手術時間 (時間)	10.4 (9.4–11.6)
	無肝期 (分) [†]	148 (137–194)
	グラフト虚血時間 (分) ^{††}	138 (127–150)
	出血量 (mL)	3640 (1835–6743)
	輸血量 (ml)	3000 (1600–5880)
	術中バランス (mL)	3810 (2780–4978)

カテゴリカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値と IQR を表示した (N=33, [†]N=32, ^{††}N=26)

尚、グラフト虚血時間は生体肝移植術後患者のデータを解析したものである

また、表中の略語は以下の通りである

IQR; interquartile range, SLV; standard liver volume, GRWR; graft to recipient weight ratio

次に、ICU 入室時の各パラメータを下表 6 に示し、Q-CRT と ΔA_b の分布を図 10(a)(b)に示した。ICU 入室時の Q-CRT 中央値は 1.96(IQR 1.17-2.64)であり、 ΔA_b の中央値は 0.070(IQR 0.044-0.093)であった。

尚、門脈血流速度 (portal vein velocity : 以下 PV)、肝動脈血流速度 (hepatic artery velocity : 以下 HA)、肝静脈血流速度 (hepatic vein velocity : 以下 HV) は担当医の超音波検査結果をもとにした結果である。Doppler で血流を拾うため、エコー端子と垂直に血流が流れている脈管が測定しやすいことから、PV の測定部位は左肝グラフトの場合は門脈臍部、右肝グラフトの場合は門脈全区域枝を選択した。

表 6：術後 ICU 入室時パラメータ

	中央値 (IQR)		中央値 (IQR)
体重 (kg)	58.7 (54.6–70.3)	門脈血流 (cm/sec)	54.8 (37.5–82.1)
BT (°C)	37.2 (36.6–37.6)	肝動脈血流 (cm/sec)	42.5 (31.7–66.5)
HR (/分)	101 (95–109)	肝静脈血流 (cm/sec)	36.8 (27.4–46.0)
MAP (mmHg)	73 (66–83)		
CVP (cmH ₂ O)	12 (9–15)	カテコラミン使用	11 (33.3%)
SvO ₂ (%) †	85 (84–89)		
Lac (mmol/L)	5.4 (2.9–9.1)	Q-CRT (秒)	1.96 (1.17-2.64)
Hb (mg/dL)	8.8 (8.2–9.7)	ΔA_b	0.070 (0.044-0.093)
T-Bil (mg/dL)	3.1 (2.2–6.0)		
PT-INR	1.37 (1.26–1.50)		

カテゴリカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値と IQR を表示した (N=33, †N=26)

尚、表中の略語は以下の通りである

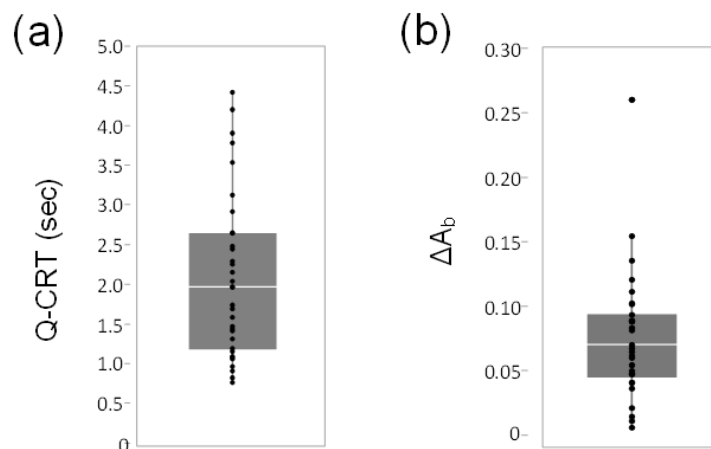
IQR; interquartile range, BT; body temperature, HR; heart rate

MAP; mean arterial pressure, CVP; central venous pressure

SvO₂; venous oxygen saturation, Lac; lactate, Hb; hemoglobin, T-Bil; total bilirubin

PT-INR; prothrombin time international normalized ratio, Q-CRT; quantitative CRT

図 10：ICU 入室時の Q-CRT と ΔA_b の分布



ICU 入室時の Q-CRT の分布を(a)、 ΔA_b の分布を(b)に示した (N=33)

続いて Q-CRT と ΔA_b の中央値で患者を 2 群（短縮群と延長群）に分け、術前・術中・術後の各パラメータについて群間比較したものを下表 7(a)と(b)に示す。Q-CRT では性別、体重、BMI、術後 MAP、術後 CVP、術後 PV で 2 群間に統計学的有意差があり、ドナーの種類、術後 BT でも 2 群間に差が見られた。 ΔA_b ではドナーの種類、術後 MAP、術後 BT、術後 PV で統計学的有意差が見られ、性別、手術時間および無肝期でも 2 群間で差が見られた。

表7：ICU入室時の各パラメータにおける群間比較（Q-CRT）

(a) Q-CRT		短縮 (N=16)	延長 (N=17)	p値
レシピエント背景	年齢(歳)	50 (35-61)	54 (47-61)	0.5163
	性別(男性数)	5 (29.4%)	12 (70.6%)	0.0238*
	体重 (kg)	67.2 (57.2-71.8)	53.7 (50.9-60.8)	0.0201*
	BMI (kg/m ²)	24.1 (21.1-25.6)	20.2 (17.7-23.9)	0.0077*
	Child-Pugh score	10 (8-11)	10 (9-12)	0.3527
	MELD score	15 (11-19)	17 (13-22)	0.6133
	腹水量 (ml)	0 (0-238)	0 (0-2700)	0.2789
	グラフト背景	生体ドナー	11 (40.7%)	16 (59.3%)
グラフト体積 vs. recipient's SLV (%)				
生体ドナー		40.0 (38.6-51.1)	45.7 (34.2-50.7)	0.8823
脳死ドナー		108.0 (94.9-124.9)	171.0 (171.0-171.0)	0.1432
GRWR (%)				
生体ドナー		0.81 (0.67-1.06)	0.90 (0.79-1.05)	0.3744
術中因子	手術時間 (時間)	10.2 (9.3-11.7)	10.4 (9.4-11.6)	0.9569
	無肝期 (分)	148 (136-195)	150 (138-193)	0.7774
	グラフト虚血時間 (分) [†]	136 (125-151)	141 (127-150)	0.6587
	出血量 (mL)	3089 (1828-4265)	4310 (2060-8900)	0.1711
	術中バランス (mL)	3826 (2675-5115)	3810 (3047-4900)	0.9139
	最大Lac (mmol/L)	5.4 (4.0-9.4)	6.2 (5.0-11.4)	0.3772
	術後データ	HR (/分)	101 (95-104)	103 (90-113)
MAP (mmHg)		81 (75-94)	67 (62-73)	0.0007*
BT (°C)		37.5 (37.0-37.9)	37.0 (36.5-37.3)	0.0581
MV (L/分)		8.2 (7.0-8.7)	8.3 (6.9-8.8)	0.7547
CVP (cmH ₂ O)		14 (11-16)	10 (7-14)	0.0359*
PV (cm/sec)		40.4 (25.9-64.0)	75.5 (41.2-100.1)	0.0040*
Lac (mmol/L)		4.7 (2.8-8.4)	6.0 (2.8-10.0)	0.3582
Hb (mg/dL)		8.8 (8.1-9.6)	8.9 (8.1-9.7)	0.7319
カテコラミン使用		11 (68.8%)	11 (64.7%)	0.8055

Q-CRTの短縮群は16名であった (N=33, †N=27)

カテゴリカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値とIQRを表示した
グラフト虚血時間は生体肝移植術後患者のデータ解析結果である (*p値<0.05)

また、表中の略語は以下の通りである

IQR; interquartile range, BMI; body mass index

MELD; the model for end-stage liver disease, SLV; standard liver volume

GRWR; graft to recipient weight ratio, HR; heart rate, MAP; mean arterial pressure

BT; body temperature, MV; minute volume, CVP; central venous pressure

PV; portal vein velocity, Lac; lactate, Hb; hemoglobin

表 7(続き) : ICU 入室時の各パラメータにおける群間比較 (ΔA_b)

(b)	ΔA_b	短縮 (N=17)	延長 (N=16)	p値
レシピエント背景	年齢 (歳)	52 (36-59)	53 (46-63)	0.3673
	性別(男性数)	6 (35.3%)	11 (68.8%)	0.0546
	体重 (kg)	58.4 (54.2-68.0)	54.6 (52.2-71.3)	0.4386
	BMI (kg/m ²)	23.6 (20.7-24.7)	21.0 (18.4-24.3)	0.1947
	Child-Pugh score	10 (8-12)	10 (9-11)	0.8697
	MELD score	17 (11-24)	16 (13-21)	0.8995
	腹水量 (ml)	0 (0-1125)	0 (0-1725)	0.7283
グラフト背景	生体ドナー	11 (64.7%)	16 (100.0%)	0.0086*
	グラフト体積 vs. recipient's SLV (%)			
	生体ドナー	47.2 (39.3-50.0)	43.1 (34.0-55.1)	0.8823
	脳死ドナー	114.0 (95.0-140.1)	-	-
	GRWR (%)			
	生体ドナー	0.96 (0.70-1.06)	0.86 (0.71-1.10)	0.8051
	脳死ドナー	2.29 (1.84-2.70)	-	-
術中因子	手術時間 (時間)	9.9 (9.3-10.5)	10.8 (9.5-12.1)	0.0975
	無肝期 (分)	142 (136-155)	174 (141-204)	0.0823
	グラフト虚血時間 (分) [†]	136 (125-141)	148 (127-163)	0.2124
	出血量 (mL)	3100 (1835-6345)	3790 (1925-7069)	0.5167
	術中バランス (mL)	3730 (2690-4677)	4410 (2943-5368)	0.2490
	最大Lac (mmol/L)	6.3 (4.6-9.7)	5.8 (4.1-10.6)	0.9569
術後データ	HR (/分)	98 (92-101)	106 (95-116)	0.1086
	MAP (mmHg)	80 (72-94)	71 (64-73)	0.0039*
	BT (°C)	37.5 (37.0-37.8)	37.0 (36.3-37.2)	0.0148*
	MV (L/分)	8.2 (6.9-8.9)	7.9 (7.0-8.6)	0.6655
	CVP (cmH ₂ O)	13 (11-15)	11 (8-15)	0.3854
	PV (cm/sec)	38.9 (26.9-62.7)	75.3 (45.2-95.5)	0.0077*
	Lac (mmol/L)	5.0 (2.6-9.1)	5.7 (3.4-8.9)	0.5889
	Hb (mg/dL)	8.7 (8.2-9.6)	9.1 (7.9-9.7)	0.7455
	カテコラミン使用	5 (29.4%)	6 (37.5%)	0.6223

ΔA_b の短縮群は 17 名であった (N=33, [†]N=27)

カテゴリカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値と IQR を表示した
グラフト虚血時間は生体肝移植術後患者のデータ解析結果である (*p 値<0.05)

また、表中の略語は以下の通りである

IQR; interquartile range, BMI; body mass index

MELD; the model for end-stage liver disease, SLV; standard liver volume

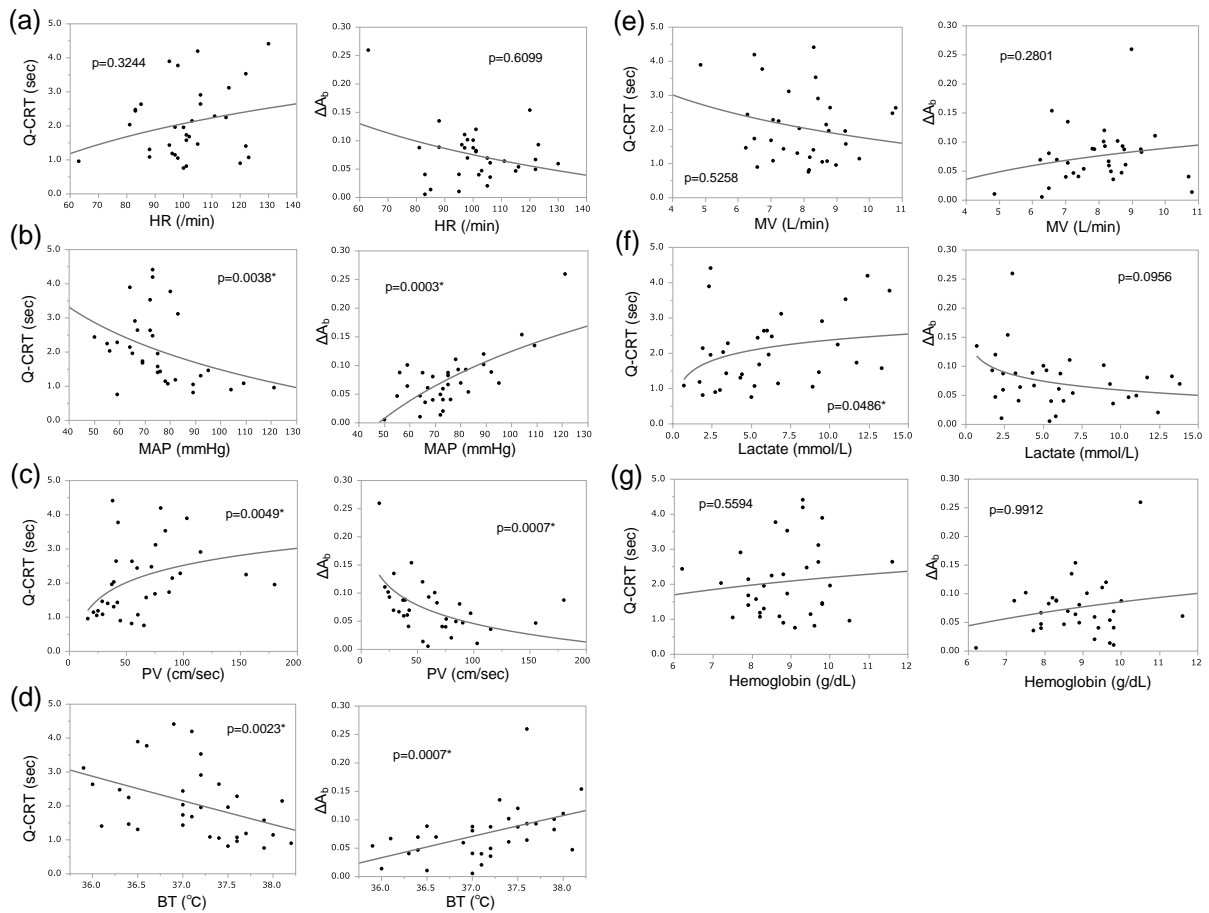
GRWR; graft to recipient weight ratio, HR; heart rate, MAP; mean arterial pressure

BT; body temperature, MV; minute volume, CVP; central venous pressure

PV; portal vein velocity, Lac; lactate, Hb; hemoglobin

続いて、ICU 入室時の Q-CRT および ΔA_b と主なパラメータ間の相関を示す散布図を図 11(a)-(g)、p 値と Spearman 順位相関係数を表 8 に示した。Q-CRT、 ΔA_b とともに MAP(b)、PV(c)、BT(d) で強い相関が見られ、Q-CRT と Lac(f)、 ΔA_b と sBP でも相関があった。一方で、HR(a)、CVP、HA、MV(e)、Hb(g) では Q-CRT、 ΔA_b とともに有意な相関は見られなかった。

図 11 : Q-CRT と ΔA_b の各パラメータとの相関



Q-CRT、 ΔA_b と各パラメータとの相関を示した
(N=33)

近似曲線は各パラメータを自然対数変換した上であてはめたものである
尚、p 値はグラフ内に各々示した (* p 値<0.05)

表 8 : ICU 入室時の Q-CRT、 ΔA_b と各パラメータ間の相関

パラメータ	ρ	p値	パラメータ	ρ	p値
Q-CRT HR (/分)	0.1770	0.3244	ΔA_b HR (/分)	0.0922	0.6099
sBP (mmHg)	-0.3059	0.0834	sBP (mmHg)	0.4124	0.0171*
MAP (mmHg)	-0.4902	0.0038*	MAP (mmHg)	0.5957	0.0003*
BT (°C)	-0.5117	0.0023*	BT (°C)	0.5594	0.0007*
MV (L/分)	-0.1145	0.5258	MV (L/分)	0.1937	0.2801
CVP (cmH ₂ O)	-0.2587	0.1460	CVP (cmH ₂ O)	0.2397	0.1790
PV (cm/sec)	0.4776	0.0049*	PV (cm/sec)	-0.5585	0.0007*
Lac (mmol/L)	0.3460	0.0486*	Lac (mmol/L)	-0.2950	0.0956
Hb (g/dL)	0.1054	0.5594	Hb (g/dL)	0.0020	0.9912

Spearman 順位相関係数(ρ)および p 値を示した

(N=33) (*p 値<0.05)

尚、表中の略語は以下の通りである

HR; heart rate, sBP; systolic blood pressure, MAP; mean arterial pressure
 BT; body temperature, MV; minute volume, CVP; central venous pressure
 PV; portal vein velocity, Lac; lactate, Hb; hemoglobin

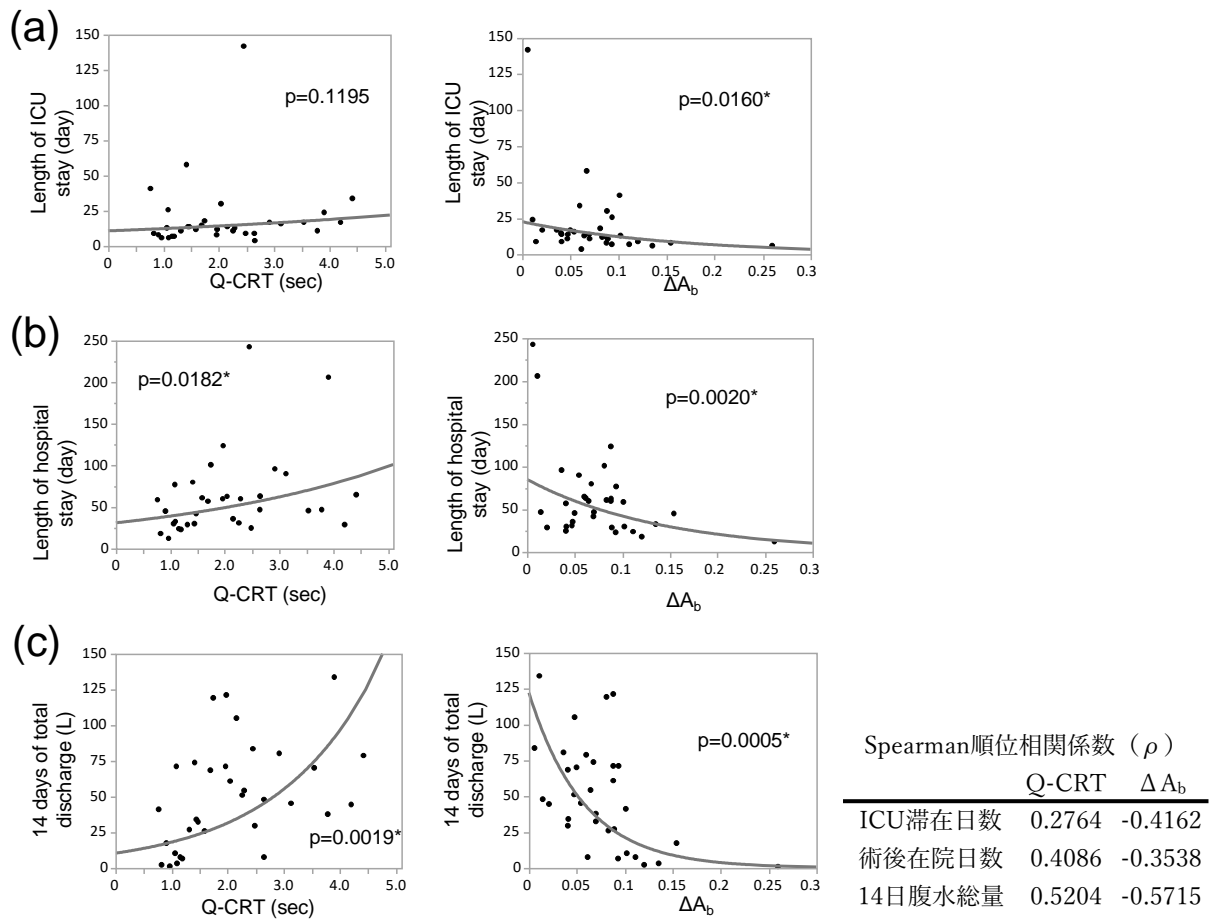
ICU 滞在日数、術後在院日数、術後 14 日間の腹水総量と Q-CRT、 ΔA_b の相関

ICU 滞在日数の中央値は 13 日(IQR 9-18)、術後在院日数は 47 日(IQR 30-71)であった。Q-CRT は術後在院日数で、 ΔA_b は ICU 滞在日数、術後在院日数ともに有意な相関を示した(図 12(a)(b))。また、術後 14 日間の腹水総量の中央値は 45.4L (IQR 21.9-72.7)であり、Q-CRT、 ΔA_b ともに有意な相関を示した(図 12 (c))。

ROC 解析

主要評価項目 (ICU 滞在日数、術後在院日数、術後 14 日間の腹水総量) それぞれの ROC 解析結果 (AUC、95%信頼区間、カットオフ値、感度と特異度) を下表 9 に、ROC 曲線を図 13 に示した。3つの主要評価項目の中では Q-CRT、 ΔA_b ともに術後 14 日間腹水総量の AUC が最高値であった。また、Q-CRT、 ΔA_b ともに 0.72 から 0.94 と感度は高いものの、特異度は 0.47 から 0.75 と高いとは言えなかった。

図 12 : Q-CRT と ΔA_b の主要評価項目との相関



ICU 滞在日数(a)、術後在院日数(b)、14 日間腹水総量(c)の相関を示した (N=33)

近似曲線は主要評価項目を自然対数変換した上であてはめたものである

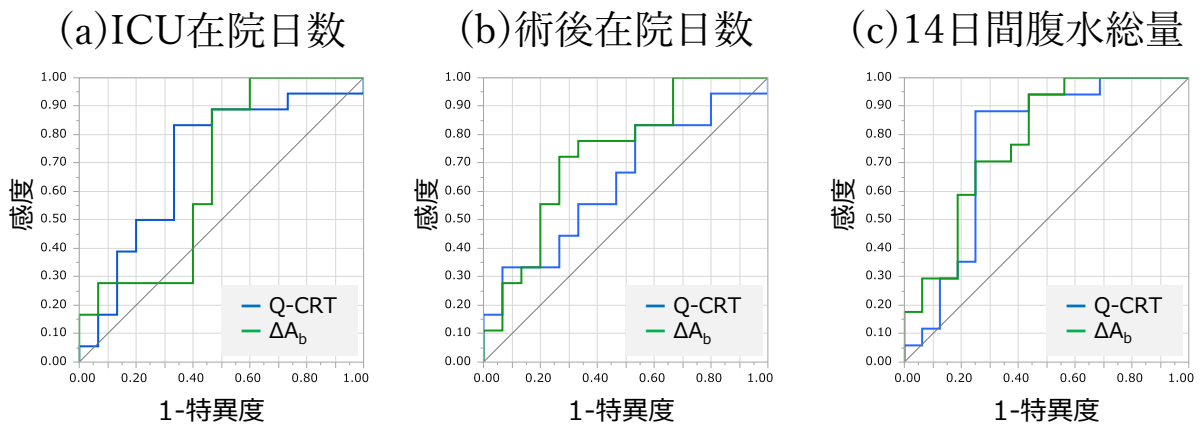
尚、p 値はグラフ内に、Spearman 順位相関係数(ρ)は右表に示した (* p 値<0.05)

表9：Q-CRT と ΔA_b のカットオフ値と AUC

	Q-CRT				ΔA_b			
	AUC (95%信頼区間)	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%信頼区間)	カットオフ値	感度	特異度
ICU滞在日数(日)	0.64 (0.43-0.80)	1.41	0.83	0.47	0.73 (0.52-0.87)	0.070	0.72	0.74
術後在院日数(日)	0.71 (0.49-0.86)	1.57	0.83	0.67	0.66 (0.44-0.83)	0.088	0.89	0.54
術後14日間の 腹水総量(L)	0.76 (0.54-0.90)	1.68	0.88	0.75	0.78 (0.57-0.90)	0.088	0.94	0.57

難治性腹水群を陽性として ROC 解析を行った
 カットオフ値は Youden index を採用した (N=33)

図 13：ROC 曲線



Q-CRT の ROC 曲線を青線(—)で、 ΔA_b の ROC 曲線を緑線(—)で示した (N=33)
 (a)ICU 在院日数、(b)術後在院日数、(c)術後 14 日間の腹水総量を表している

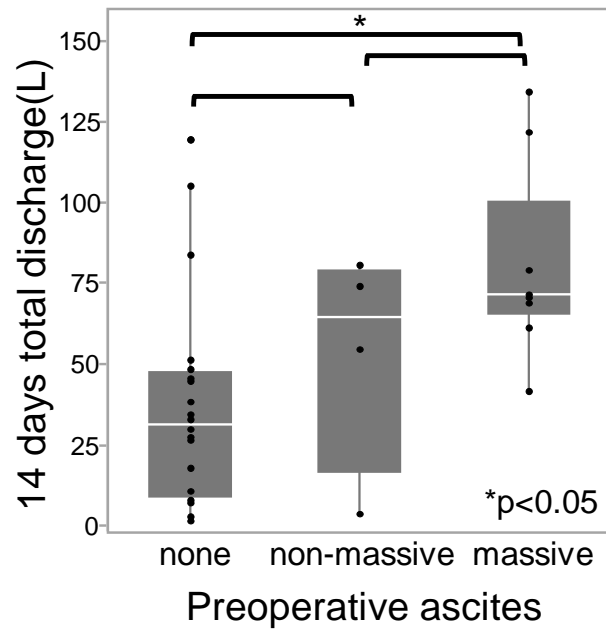
術後データ

肝移植術後死亡原因のひとつである EAD は、肝障害および肝機能を反映する採血結果で定義され、①術後 7 日目のビリルビン値が 10mg/dL 以上、②術後 7 日目の PI-INR が 1.6 以上、③術後 7 日間の alanine or aspartate aminotransferases（以下 AST、ALT）が 2000IU/L 以上のうち、いずれかが該当した場合とされる。本研究では対象患者 33 名のうち 4 名(12.1%)が EAD (61)に該当した。術後半年時点で 1 名がグラフト不全に陥ったが、その患者を含めて 1 年後生存率は 100%であった。

① 術前腹水量と術後腹水量の比較

術前腹水量をもとに患者を腹水なし群 20 人、腹水少量群 4 人、腹水多量群 9 人に分類した。これら 3 群間で術後 14 日間の腹水総量を比較したところ、術前腹水量が多い群ほど術後の腹水総量が多い傾向にあった。術前腹水量と術後 14 日間の腹水総量の関連を図 14 に示す。

図 14：術前腹水量と術後 14 日間腹水総量の関連



術前腹水量をもとに 3 群に分類した (N=33)

(none; 腹水なし N=20、non-massive; 1-999ml N=4、massive; >1,000ml N=9)

術後 14 日間腹水総量と術前腹水量の比較を示し、p 値はグラフ内に示した

(*p 値<0.05)

② 難治性腹水群と非難治性腹水群における各パラメータの群間比較

POD14 の腹水量をもとに対象患者を難治性腹水群と非難治性腹水群の 2 群に分け、表 5、6 で示した術前・術中・術後パラメータに関して群間比較した結果を表 10 に示した。術前 BMI、術前腹水の有無、術前 Child-Pugh score、ドナーの種類、術後体重および術後 MAP、術後 PV で 2 群間に差が見られたが、その他の項目で有意差は見られなかった。また、難治性腹水群で Q-CRT は長く、 ΔA_b は小さい傾向にあり、主要評価項目全てで 2 群間に有意差があった。

表 10：難治性腹水群と非難治性腹水群における群間比較

		非難治性腹水群 (N=10)	難治性腹水群 (N=23)	p値	
レシピエント背景	年齢(歳)	45 (34–58)	54 (47–62)	0.1580	
	性別(男性数)	5 (50%)	12 (36.4%)	0.9086	
	体重 (kg)	67.5 (57.2–71.8)	54.6 (52.0–67.0)	0.0525	
	BMI (kg/m ²)	23.2 (20.9–25.7)	20.2 (18.9–24.2)	0.0379*	
	原疾患			1.0000	
	HBV陽性	1 (3.0%)	1 (3.0%)		
	HCV陽性	1 (3.0%)	2 (6.1%)		
	自己免疫性 (PBC/PSC/AIH)	2 (6.1%)	6 (18.2%)		
	アルコール性	1 (3.0%)	4 (12.1%)		
	その他	5 (15.2%)	10 (30.3%)		
	Child–Pugh score	8 (6–10)	10 (9–12)	0.0089*	
	MELD score	13 (8–16)	16 (10–24)	0.0593	
	腹水の有無	1 (10%)	12 (36.4%)	0.0227*	
	albumin (g/dL)	2.7 (2.3–3.0)	2.8 (2.4–3.3)	0.3769	
	T-Bil (mg/dL)	1.9 (0.6–3.8)	2.5 (1.3–14.0)	0.1080	
	PT-INR	1.11 (1.00–1.44)	1.28 (1.15–1.67)	0.0684	
	グラフト背景	生体ドナー	6 (60%)	21 (91.3%)	0.0321*
		年齢(歳)	35 (31–58)	45 (31–53)	0.8984
		性別(男性数)	1 (14.3%)	7 (31.8%)	0.3660
グラフト体積 vs. recipient's SLV (%)					
生体ドナー		49.5 (36.8–50.1)	42.0 (35.5–51.5)	0.7706	
脳死ドナー		114.0 (98.3–127.4)	132.9 (94.8–171.0)	1.0000	
GRWR (%)					
生体ドナー		0.98 (0.64–1.03)	0.82 (0.73–1.09)	0.9071	
脳死ドナー	2.88 (1.87–2.46)	2.60 (1.87–3.32)	0.6434		

カテゴリカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値と IQR を表示した (N=33) (* p 値<0.05)

また、表中の略語は以下の通りである

IQR; interquartile range, BMI; body mass index, HBV; hepatitis B virus
HCV; hepatitis C virus, PBC; primary biliary cirrhosis, PSC; primary sclerosing cholangitis
AIH; autoimmune hepatitis, MELD; the model for end-stage liver disease
T-Bil; total bilirubin, PT-INR; prothrombin time international normalized ratio
SLV; standard liver volume, GRWR; graft to recipient weight ratio

表 10(続き)：難治性腹水群と非難治性腹水群における群間比較

		非難治性腹水群 (N=10)	難治性腹水群 (N=23)	p値	
術中因子	手術時間 (時間)	10.1 (8.8–12.4)	10.4 (9.6–11.5)	0.7244	
	無肝期 (分) [†]	145 (132–172)	149 (139–199)	0.4046	
	グラフト虚血時間 (分) ^{††}	132 (124–159)	140 (128–150)	0.7375	
	出血量 (mL)	2210 (1625–4005)	3845 (2330–8160)	0.0848	
術後データ	術中バランス (mL)	3523 (2809–5208)	3907 (1932–4960)	0.9064	
	体重 (kg)	69.9 (58.2–74.6)	57.8 (50.7–66.0)	0.0379*	
	BT (°C)	37.5 (37.2–37.8)	37.0 (36.5–37.5)	0.0544	
	HR (/分)	98 (93–102)	102 (95–116)	0.158	
	MAP (mmHg)	86 (76–99)	72 (64–75)	0.0025*	
	カテコラミン使用	1 (10%)	10 (43.5%)	0.0608	
	CVP (cmH ₂ O)	12 (10–15)	13 (8–15)	0.8905	
	Lac (mmol/L)	4.7 (1.9–9.0)	5.4 (3.2–9.5)	0.4929	
	Hb (mg/dL)	9.6 (8.2–10.0)	8.8 (7.9–9.3)	0.1414	
	T-Bil (mg/dL)	2.4 (1.1–3.8)	3.2 (2.4–6.7)	0.0848	
	PT-INR	1.32 (1.22–1.43)	1.37 (1.27–1.50)	0.4804	
	門脈血流 (cm/sec)	28.9 (23.2–45.1)	71.9 (42.6–90.2)	0.0007*	
	肝動脈血流 (cm/sec)	45.2 (34.1–74.5)	38.9 (31.2–68.0)	0.5308	
	肝静脈血流 (cm/sec)	29.6 (19.9–44.3)	42.0 (30.0–46.0)	0.1938	
	Q-CRT (秒)	1.17 (1.03–1.49)	2.25 (1.68–3.12)	0.0061*	
	ΔA _b	0.097 (0.067–0.124)	0.060 (0.040–0.088)	0.0109*	
	EAD	1 (10%)	3 (13%)	0.8055	
	アウトカム	ICU滞在日数 (日)	8 (6–13)	16 (11–26)	0.0025*
		術後在院日数 (日)	30 (22–47)	60 (45–90)	0.0040*
		14日目腹水量 (mL)	0 (0–504)	3219 (2301–4175)	<0.0001*
7日間腹水総量 (L)		6.7 (3.3–18.7)	32.6 (19.5–42.6)	0.0003*	
14日間腹水総量 (L)		7.8 (3.3–27.8)	68.7 (44.6–80.5)	<0.0001*	

カテゴリカルデータは件数とパーセント表示、連続変数は中央値と IQR を表示した (N=33、[†]N=32、^{††}N=26)

グラフト虚血時間は生体肝移植術後患者のデータ解析結果である (* p 値<0.05)

また、表中の略語は以下の通りである

BT; body temperature, HR; heart rate, MAP; mean arterial pressure

CVP; central venous pressure, Lac; lactate, Hb; hemoglobin, T-Bil; total bilirubin

PT-INR; prothrombin time international normalized ratio, Q-CRT; quantitative CRT

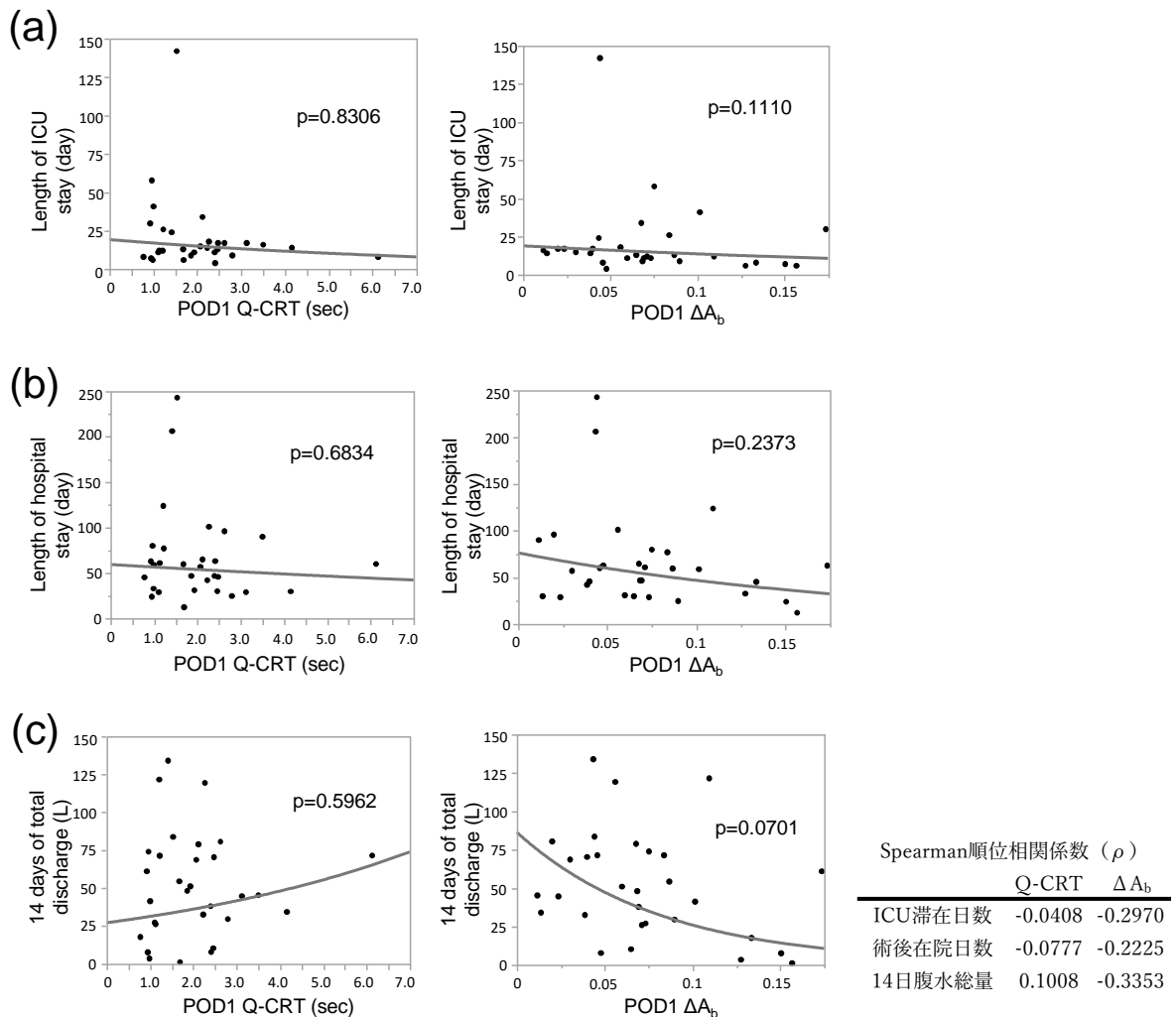
EAD; early allograft dysfunction

③ 術翌日の Q-CRT と ΔA_b の主要評価項目との関連

3名で POD1 のデータが欠損していたため、本検証は 30 名で解析を行った。

それぞれの散布図および解析結果を図 15 に示した。上述の POD0 の結果とは異なり、POD1 の Q-CRT、 ΔA_b 値とはすべての主要評価項目との間で統計学的に有意な相関は見られなかった。

図 15： POD1 における Q-CRT と ΔA_b の主要評価項目との相関



POD1 の Q-CRT と ΔA_b との散布図および解析結果を示した (N=30)

近似曲線は主要評価項目を自然対数変換した上であてはめたものである

尚、p 値はグラフ内に、Spearman 順位相関係数(ρ)は右表に示した (* p 値<0.05)

④ ICU 入室時と術翌日の Q-CRT、 ΔA_b の変化量による評価

POD0 および POD1 両方のデータが得られた患者 30 名を対象に解析を行った。

POD0 から POD1 への変化をもとに分けた改善群はそれぞれ Q-CRT が 19 名、 ΔA_b が 13 名であった。Q-CRT、 ΔA_b の群分けは独立しており、一方が改善群、もう一方が増悪群に分類された患者もいた。主要評価項目に対して群間比較を行ったところ、全項目で有意な群間差は見られなかった(表 11)が、統計学的有意差はないものの、 ΔA_b 改善群で ICU 滞在日数が長く、14 日間腹水総量が多い傾向にあった。

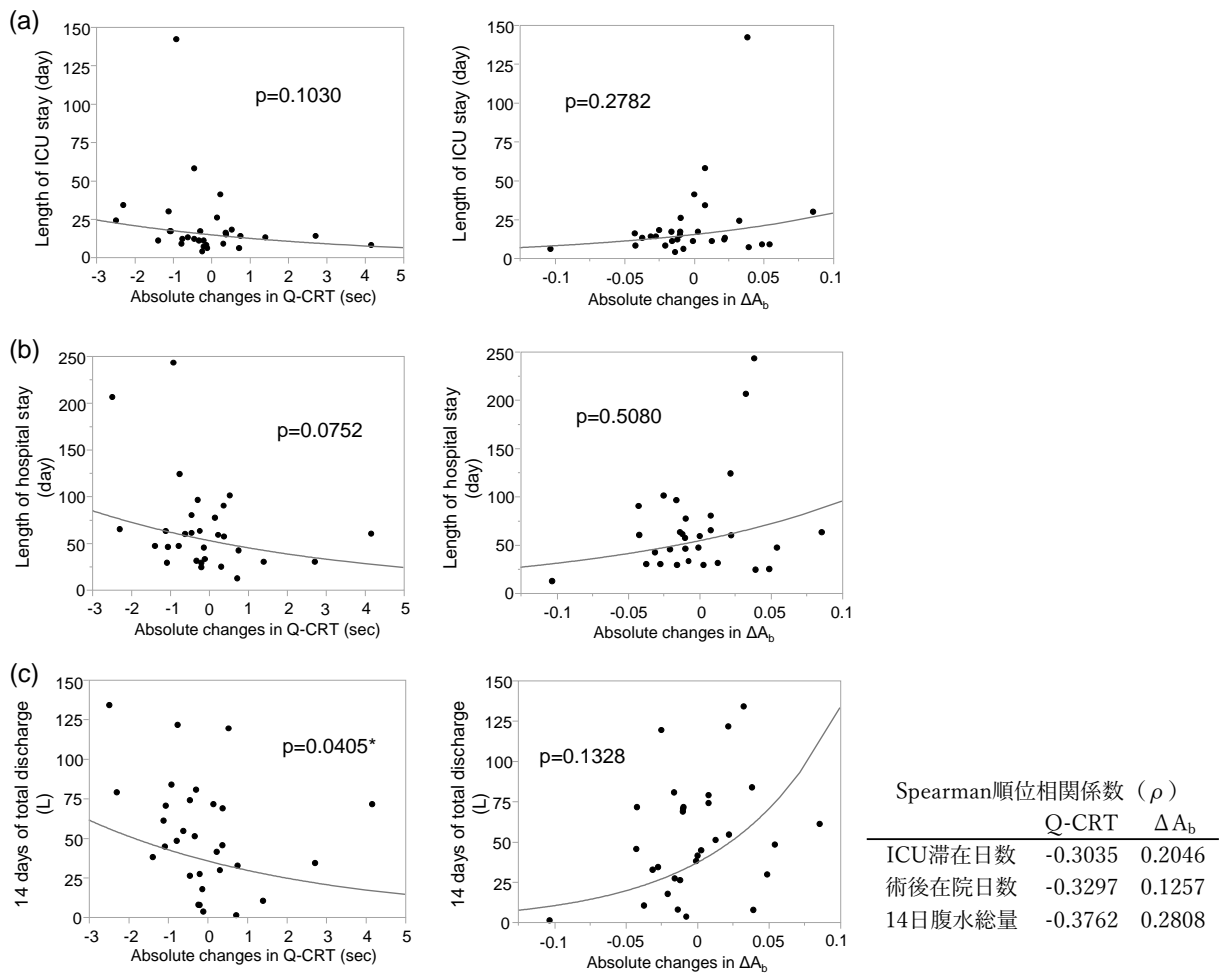
また、Q-CRT と ΔA_b の POD0 から POD1 にかけての変化量と主要評価項目における散布図を Spearman 順位相関係数と合わせて下図 16 に示した。14 日間腹水総量と Q-CRT との間で弱い相関が示された(図 16(c)左図)が、その他は統計学的に有意な相関がなかった。

表 11：POD0 から POD1 への推移による群間比較

	Q-CRT 改善 (N=19)	Q-CRT 増悪 (N=11)	p value
ICU滞在日数 (日)	12 (9–24)	14 (9–18)	0.8126
術後在院日数 (日)	60 (33–80)	57 (30–77)	0.4013
14日間腹水総量 (L)	51.1 (26.2–78.9)	41.3 (29.6–71.3)	0.5612
	ΔA_b 改善 (N=13)	ΔA_b 増悪 (N=17)	p value
ICU滞在日数 (日)	17 (10–38)	13 (8–17)	0.0978
術後在院日数 (日)	60 (30–102)	47 (32–70)	0.5301
14日間腹水総量 (L)	54.4 (43.0–81.2)	34.3 (14.0–70.9)	0.0753

Q-CRT 改善群は ICU 入室時から POD1 にかけて Q-CRT が短縮した患者群を指し、 ΔA_b 改善群は値が大きくなった患者群を指す
中央値と IQR を表記した (N=30)

図 16：主要評価項目における Q-CRT と ΔA_b 変化量との相関



POD0 から POD1 への変化量(Absolute changes)と主要評価項目の散布図および解析結果を示した

(N=30)

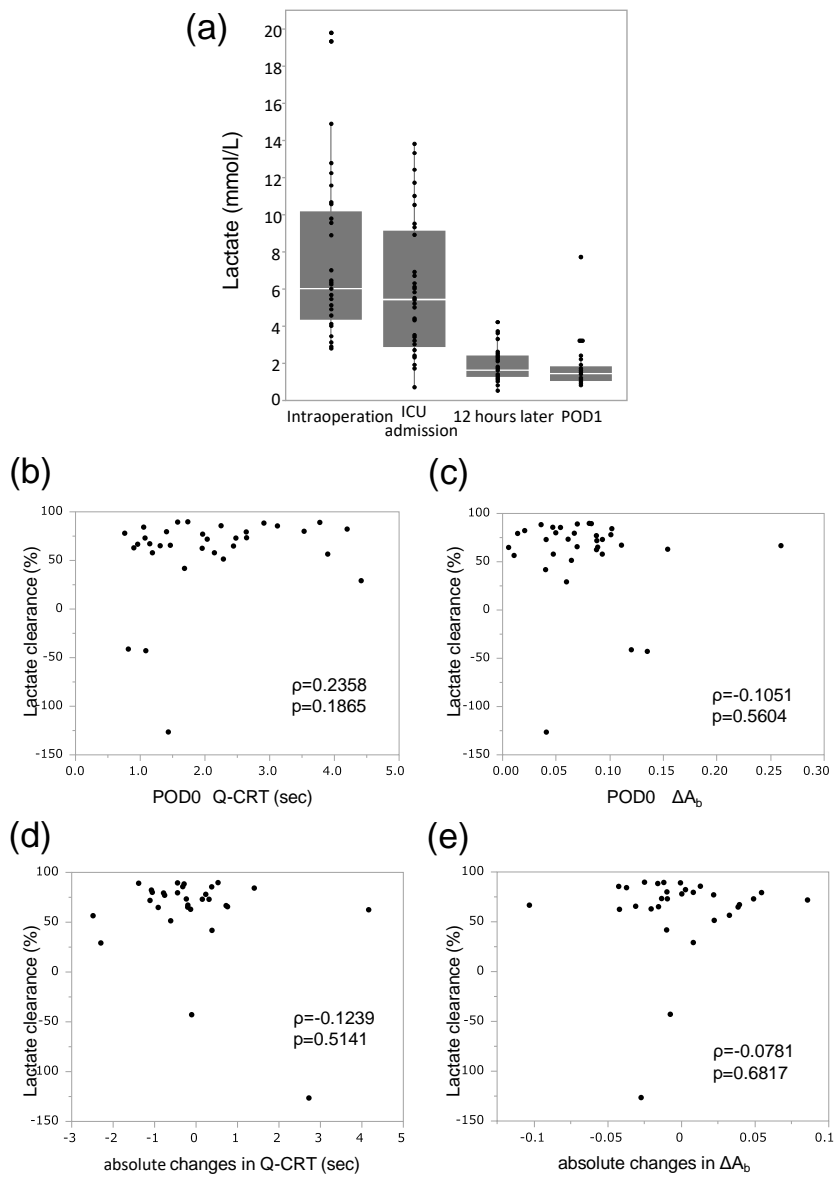
近似曲線は主要評価項目を自然対数変換した上であてはめたものである

尚、p 値はグラフ内に、Spearman 順位相関係数(ρ)は右表に示した (* p 値<0.05)

⑤ 24 時間の Lac クリアランスと Q-CRT と ΔA_b 変化量との相関

術中最大値、ICU 入室時、術後 12 時間、術後 24 時間の Lac 中央値(mmol/L)はそれぞれ 6.0、5.4、1.6、1.4 であり、術直後から 12 時間後にかけて速やかに低下していた(図 17(a))。解析対象となった患者 30 名における Lac クリアランスと ICU 入室時の Q-CRT と ΔA_b (図 17(b)-(c))、ICU 入室時から術後 24 時間にかけての Q-CRT と ΔA_b 変化量(図 17(d)-(e))の関係を表す散布図を示した。すべての項目で有意な相関は見られず、同様に Lac クリアランスと主要評価項目間においても統計学的に有意な相関は見られなかった (ICU 滞在日数 ; $\rho = 0.1697$, $p = 0.3452$ 、術後在院日数 ; $\rho = 0.2499$, $p = 0.1608$ 、14 日間腹水総量 ; $\rho = 0.1297$, $p = 0.4719$)。

図 17 : Lac クリアランスとの相関



術中最大値、ICU 入室時、12 時間後、24 時間後の乳酸値推移を(a)に示した
 (b)と(c)は Lac クリアランスと ICU 入室時の Q-CRT および ΔA_b との相関を示し、
 (d)と(e)は Lac クリアランスと Q-CRT および ΔA_b 変化量との相関を示した
 (N=30)

尚、p 値および Spearman 順位相関係数(ρ)をグラフ内に示した (* p 値<0.05)

【考察】

本研究の意義

Q-CRT に関する先行研究(18, 33, 34)は健常者ないし軽症の ED 受診患者が対象であり、重度な末梢組織灌流低下や多臓器障害を呈していなかった。本研究は ICU 患者に対する Q-CRT 測定および検証を初めて行ったものである。ICU 入室患者のうち外傷や消化管出血患者などでは、各臓器の機能が維持されたまま循環血液量の減少を呈する患者が多い。本研究では ICU 患者の中でも特に、hyperdynamic state にありながら末梢組織灌流が低下しうる敗血症/敗血症性ショックおよび末期肝不全患者を対象として Q-CRT が末梢組織灌流を反映するかどうかを検証した。結果、健常者や軽症 ED 患者と異なる病態を呈する敗血症、肝移植術後患者においても Q-CRT が HR や MAP、Lac などいくつかの臨床パラメータと関係していることが示され、Q-CRT が組織灌流に有用なパラメータである可能性が示された。Q-CRT はパルスオキシメータで得られる透過光量をもとに毛細血管の refilling を迅速に測定でき、装着から測定までの手順も簡便で、かつ患者への侵襲もなくリアルタイムに測定することが可能である。また、自動圧迫装置を用いることで爪床を一定の圧力で圧迫することができるため、これまで CRT の欠点とされてきた測定者間の誤差をなくすこともできたと考えられた。更に、本検証では Q-CRT と同時に測定可能な ΔA_b というもうひとつの

パラメータを末梢組織への酸素運搬の指標として評価に用いた。それらを用いて検証

3：肝移植術後患者では Q-CRT、 ΔA_b が ICU 滞在日数、術後在院日数、周術期の腹水総量と有意な関連があることを見出した(62)。世界的に主流である脳死肝移植は本邦では数が少なく、生体肝移植の割合が多い(82)ことから、本研究結果を全患者に反映することはできないものの、本研究で割合が多かった生体肝移植術周術期管理において、2 指標が ICU 管理に際して末梢組織灌流を評価する一助となる可能性を示唆する結果であった。

また、検証 1-②から④では CRT および Q-CRT に対する先行研究結果(21, 22, 33, 34)と概ね合致した結果が得られ、再現性や信頼性においても本研究で使用した測定機器が臨床応用可能となりうる将来性を見出した。これまで ΔA_b とバイタルサインなどの臨床パラメータとの関連を示した報告がないため、本研究で対象とした患者群以外の疾患群に対しても追加研究を行うことで、Q-CRT、 ΔA_b がともに様々な病態の患者へ応用可能な新しい末梢組織灌流の指標となる可能性がある。

CRT 測定結果の解釈

CRT の欠点のひとつである再現性の問題に着目して考察する。本研究は、検証 1-③：外気温変化、低体温復温時における Q-CRT への影響を検証した際を除いて、

概ね同じ環境下で同一測定者が測定を行ったため、機器の装着や測定タイミングなどの測定者間の誤差は抑えられた。同一測定者間による再現性の問題(63)は自動圧迫装置を用いることで解消でき、再現性のある客観的な測定結果が得られたと判断できる。しかし、検証 1-①より、特に末梢表在温度が低い場合（末梢血管が収縮している場合）、測定を重ねる度に Q-CRT は短縮し、 ΔA_b が大きくなる傾向があった。また、本研究内で解析には至らなかったが、循環血液量が保たれていると場合される状況において値のバラつきが少ない傾向にあることを経験した。指尖部の圧迫を繰り返すことで末梢循環が改善している影響を考えるが、限られた時間で測定する必要に迫られる臨床応用を考えた場合、何回測定した平均値が最も有効かを検証する必要がある。検証 1-①より、SD の平均値が最小となったのは Q-CRT、 ΔA_b ともに 4 回測定するときであり、本検証で採用した 5 回測定時は SD、CV ともに大きく、バラつきが多い結果となった。対象者 1 名の複数回測定をもとにした結果であること、患者を対象とした検証が行えていないため、対象者を増やして追加検証を行う必要がある。測定の再現性が上がることが血液量の増加を表していることが示されれば、測定の再現性そのものが測定法の強みにもなりうると思う。

測定時に調整できないパラメータである年齢や性別に伴う Q-CRT の変化に関しては一部先行研究と異なる結果を得た。一般的に CRT は女性の方が男性より数%長

く、小児より成人が長いとされており、年を重ねるごとに長くなる傾向にある(21, 22)。検証 1-②：肝移植術後患者では Q-CRT に性差はなく、年齢との関連も見られなかった。一方、体温に伴う変化に関しては、1°C 上下した場合の変化割合が先行研究(64, 65)と異なるものの、体温が下がるほど Q-CRT が延長する傾向は同じであった。加えて、検証 1-③：外気温変化や低体温復温時における Q-CRT の推移も上記と同じ結果であり、周囲が低温ないし低体温であるほど Q-CRT は長く、温度が上がるにつれて短縮する傾向が確認できた。また、 ΔA_b は Q-CRT の延長・短縮と相反する推移をしていたことから、 ΔA_b が Q-CRT と同様に、末梢組織灌流を検出していると考えられた。本研究では、Shinozaki らが行った Q-CRT と末梢表在温度との関連(31)に関しては、測定デバイスが入手できず検証できなかった。上述した通り、末梢表在温度が低い場合、測定回数を重ねるごとに測定値が改善していくことを経験しており、また手術中には表在温度が低いにも関わらず、シバリングを起こして深部温度が高いことも多く経験する。血液量が再現性をよく反映する可能性に加え、測定可否に際して深部温度と表在温度が及ぼす影響を考慮することは必須事項である。術中 CPB を使用する患者などを対象とし、術中から術後の末梢表在温度や深部温度と Q-CRT、 ΔA_b の関連に関する追加検証を行いたい。

更に、CRT は年齢や性別、患者体温、照度・気温など周囲の環境に加えて、全身

麻酔薬や循環作動薬の使用状況も結果に影響すると言われる(23)。先行研究の多くはこれらの環境因子に差がない状況下で行ったものが多く、全身麻酔薬や循環作動薬などによる CRT への影響を検証した報告は見つけられなかった。昇圧薬は末梢血管を収縮させ、鎮静薬は末梢血管を拡張させることからこれらの薬剤を使用することで Q-CRT 結果に影響を及ぼすことが予想される。本研究内では患者背景が不統一であったため結果の提示は控えたが、昇圧薬使用群と非使用群で Q-CRT を比較した予備検証 (N=159 ; 心臓血管術後 81 名、肝移植術後 41 名、敗血症 11 名、その他 26 名)では、昇圧薬使用群の方が Q-CRT は長く(中央値 3.27 vs. 2.64 秒 $p=0.0954$)、 ΔA_b は統計学的に有意に小さい値(中央値 0.024 vs. 0.045 $p=0.0010$)であった。また、同患者群で鎮静薬使用群と非使用群を比較したところ、Q-CRT(中央値 2.42 vs. 3.48 $p<0.0001$)、 ΔA_b (中央値 0.046vs. 0.026 $p=0.0006$)ともに統計学的有意差が認められ、上記の予想を裏付ける結果であった。これら薬剤の影響以外にも手術侵襲による生体の反応や人工呼吸器使用など多くの要因が関与して先行研究と異なる結果をもたらしたと考える。また、指尖部表面からの反射光を利用して測定する CRT と異なり、パルスオキシメータを用いて測定する Q-CRT は指尖部内部を透過する透過光を分析することで測定結果を得ている。皮下組織と皮膚表面の血流は圧迫解除後に若干異なる応答を示すと考えられ、各々の測定方法で得られた

測定結果の絶対値が必ずしも一致しない可能性も考えられる。それは本研究と同じ機器を用いて行った研究でも示されていた(32)。

バイタルサイン・臨床パラメータと Q-CRT、 ΔA_b の関係

一般的にバイタルサインとして分類されるパラメータは、心拍数、血圧、体温、 SpO_2 、意識レベルであるが、体温と Q-CRT、 ΔA_b との関連はすでに上記に述べた通りである。ここでは全身の循環動態を反映するその他のパラメータにも着目して考察する。災害現場で行う START 法(simple triage and rapid treatment)(16)の中では CRT が 2 秒以内であれば正常、つまり全身の循環は保たれていると判断する。敗血症性ショック治療に際しては MAP の維持、組織低灌流改善を目標としており、標準治療の達成目標として用いられているパラメータが MAP、尿量、Lac である。対象者が少ないことから結果内には示さなかったが、健常人では MAP が高いほど Q-CRT は短く、MAP が低いほど延長する傾向にあった。また、検証 3：肝移植術後患者でも sBP、MAP で同様の結果が得られたことから、Q-CRT は全身の循環動態を示すパラメータとして有用である可能性を再認識できた。

本研究では、検証 1-④：敗血症患者群と検証 3：肝移植術後患者群において Q-CRT、 ΔA_b がバイタルサインと相関しているかを検証した。敗血症患者の末梢組織

灌流を反映するパラメータは、心拍数、MAP、CVP などであり、血液検査では Lac が用いられる。肝移植術後患者で注目すべき末梢組織灌流のパラメータは上記に移植肝のグラフト血流を示す PV や HA、HV が加わる。敗血症患者群では MAP、CVP で Q-CRT、 ΔA_b との間に統計学的に有意な関連は見られなかったものの、心拍数が多いほど Q-CRT が長く、 ΔA_b が小さい傾向が観察され、末梢組織灌流の低下に対する代償性の心拍数増加を反映していることが予想された。初期蘇生を終えて ICU に入室した後に測定した値であったため、蘇生前からパラメータ測定を行うことで、本検証とは異なった有用な結果が得られた可能性もある。

また、組織灌流を別の視点からとらえた結果として、2 指標と MV の関連に着目する。検証 1-④：敗血症患者では MV が Q-CRT、 ΔA_b と強い相関を示したが、検証 3：肝移植術後患者では有意な相関を示さなかった。両群とも pH との関連はなく、呼吸器設定や鎮静深度も不統一であった。敗血症や虚血、薬剤の影響等で急激に代謝性アシドーシスを呈した場合、それを代償するために頻呼吸となる傾向があり、代謝亢進による二酸化炭素（以下 CO_2 ）産生の増加に対して、MV が増加することは臨床的に頻りに観察される。検証 1-④では強制換気と補助換気の呼吸器設定が混在していたが、いずれにしてもアシデミアを代償するために自発的・人工的に換気量を増やした結果と解釈できるだろう。対象患者は少ないものの、敗血症患者

では末梢組織灌流の変化と代謝性アシドーシスの進展・軽快が MV の変化と連動して推移した可能性が考えられた。他方で、検証 3 では全例強制換気設定に統一されていたが、MV と 2 指標の関連は見られなかった。手術中は定期的に血液ガスを採取しながら至適 pH を維持する管理を行うため、その影響があったとも考える。検証 2 の VV-ECMO 装着下における 2 指標の推移と MV の関連や ECMO 使用下での Q-CRT への影響に関しては、対象患者が少なく、十分検証が行えなかった。2 指標と MV の関連については、人工呼吸器使用で胸腔内が陽圧となり、それに伴い心拍出量が低下する結果として末梢組織灌流低下が引き起こされている可能性もあり、それが Q-CRT や ΔA_b に影響を及ぼしているとも考えられるため、追加検証が必要である。

本研究は心機能がある程度維持された患者を対象に検証したが、今後、自己心機能だけでは全身の循環が維持できず機械的に循環補助を受けている VA-ECMO 患者や補助人工心臓 (ventricular assist device, 以下 VAD) 植込み患者も対象とした追加検証を行い、Q-CRT の新しい末梢組織灌流パラメータとしての役割を検証したい。特に VAD 患者の多くは自己心による CO が少なく、定常流ポンプでの循環補助を受けているため、パルスオキシメトリで脈波が検出しにくい。そのような状況において CO や SvO₂ などの組織灌流パラメータとの関連が示されれば、Q-CRT は将来

性が期待されるパラメータとして有用となりうる。上述の MV との関連と同様にアシデミアとの関連を検証することも有意義だと考える。また、検証 3：肝移植術後患者では術直後の PV が Q-CRT、 ΔA_b と強く関連していた。移植グラフトの血流は超音波を用いて評価するのが一般的だが、超音波検査は測定者・評価者間による結果の解釈に誤差が生じやすく、客観的指標として有用とはいえない。考察は後述するが、今後の研究で Q-CRT および ΔA_b と PV、HA、HV などとの関連が明確なものとなれば、この 2 つの指標が超音波検査に比べてより客観的で、かつ反復測定も容易な、簡易的かつ迅速な指標として周術期管理の助けになることが予想される。

乳酸値および Lac クリアランスと Q-CRT、 ΔA_b が示す関係性

本研究では臨床的に組織低灌流を示す指標や予後予測にも用いられる Lac とその推移に着目し、Q-CRT、 ΔA_b との関連を検証した。上述の通り敗血症患者においては Lac と Q-CRT、 ΔA_b の相関が先行研究でも報告(34)されており、検証 1-④：敗血症患者でも同様の結果が得られた。また、検証 2：経時的变化の検証では Lac の経時的变化に Q-CRT、 ΔA_b がそれぞれ反応して変化しており、2 指標の値が組織灌流を反映している可能性が考えられた。更に、検証 3：肝移植術後患者でも Lac と

Q-CRT で弱い相関が示され、 ΔA_b でも統計学的に有意ではないものの、Lacが高いほど ΔA_b が小さい傾向を示した。

ここで、乳酸の生成と代謝経路、高乳酸血症が及ぼす生体への影響を踏まえてこれらの結果を考察する。体内の乳酸は解糖系でピルビン酸より生成され、一部はグルコースへ変換されて活用されるが、一部は再び TCA 回路へ戻って利用され、嫌気性代謝の最終的な廃棄物だけではない役割を持つ。生成と代謝のバランスが乱れることで高乳酸血症が生じるが、高乳酸血症は嫌気性解糖が関与して組織の低酸素を伴う A 型と、組織の低酸素を伴わない B 型とに分類することが提唱されている。前者は心原性・敗血症性など組織低灌流を呈するショック時に見られ、後者はクリアランスの低下ないし β 刺激作用が影響する際に見られる(66)。検証 1-④：敗血症患者および検証 2：敗血症性ショック患者は A 型メインの高乳酸血症を呈し、検証 3：肝移植後患者は肝機能低下によるクリアランスの低下から B 型メインの高乳酸血症を呈すると考えられる。肝移植術後患者の術中バランスの中央値は 3,810ml (IQR: 2,780-4,978ml) とプラスバランスであった。しかし、出血量や輸血量に加えて手術時間や不感蒸泄など多くの因子が関与するため、これだけで組織低灌流がなかったとは言えない。術後早期はまだグラフト機能が十分ではないことは明確であり、B

型の高乳酸血症による関与も少なくはない。この病態の違いが2指標との関連結果に相違を生んだ一因と考えた。

患者の病態を反映する Lac は、その推移により予後予測が可能である。敗血症性ショック患者や外傷患者などの ED 受診患者、心臓手術後患者にとって高乳酸血症は独立した予後不良因子であり(11, 13, 14)、特に敗血症性ショック患者では Lac クリアランス低値が独立した予後不良因子として知られている(14, 56)。一方、術後早期の Lac クリアランスは肝移植術後患者のグラフト機能を反映し、Lac クリアランス(ICU 入室時から 6 時間後)が 24.8%以下の場合、初期グラフト機能不全 (initial poor graft function; IPGF、72 時間以内の AST, ALT > 1500IU/L 以上) を感度 95.5%、特異度 88.9%で予測したという報告(58)や、Lac クリアランス(再灌流時から ICU 入室時)が早期グラフト不全の発症予測に有用であったという報告(カットオフ値 59.7%、感度 90%、特異度 38.3%)(57)がある。本研究での再灌流時から ICU 入室時にかけての Lac クリアランス中央値は 15.8% (-22.6-39.2)であり、IPGF に該当する患者は 2 名であった。また、後述の EAD は 33 名中 4 名(12.1%)が該当し、EAD 該当群と非該当群との間で 2 指標や Lac クリアランスに有意差は見られなかった。予後不良につながりうる EAD の予期指標として Lac クリアランス ((再灌流から 6 時間後)カットオフ値 25.8%(感度 76.7%、特異度 77.9%)) が有用な可能性を

Kim らは報告している(67)。同様に、Takahashi らは EAD を予測する脳死肝移植術後患者における Lac クリランス(再灌流から 6 時間後)のカットオフ値が 0.2mmol/L であったと報告した。本研究では ICU 入室時から術後 24 時間の Lac クリアランスについて検証したが、上述した研究の多くは Lac クリアランスを再灌流から 6 時間後までのものと定めている。本研究の対象患者に対し Lac クリアランスを再灌流から ICU 入室時までと再設定して Lac クリアランスと ICU 入室時の Q-CRT と ΔA_b 、主要評価 3 項目間の相関を検証したところ、ICU 入室時の Q-CRT($\rho = -0.3587$ 、 $p = 0.0266$)と ΔA_b ($\rho = 0.4418$ 、 $p = 0.0100$)、術後在院日数($\rho = -0.3795$ 、 $p = 0.0294$)、術後 14 日間の腹水総量($\rho = -0.3436$ 、 $p = 0.0503$)で相関が確認された。対象者の再灌流から ICU 入室までの時間が一定していないこと、測定機器が手術室と ICU とで異なり、測定誤差があった可能性も否定できないことから、今後は測定タイミングや測定条件を揃えた上で検証を行い、Lac クリアランスと末梢組織灌流パラメータである Q-CRT、 ΔA_b との関連を示したい。

肝移植術周術期患者管理における Q-CRT と ΔA_b の可能性

本研究で得られた結果は、パルスオキシメータを用いた末梢組織灌流のパラメータが肝移植周術期患者管理において有用である可能性を示唆するものであった。肝

移植術後患者のアウトカム（ICU 滞在日数、術後在院日数、術後 14 日間の腹水総量）に対して、ICU 入室時の Q-CRT がそれらと相関関係にあることが示された。

また、もうひとつの新しい指標である ΔA_b でも同様な結果が得られた。このことから、この 2 指標が難治性腹水を呈する可能性を予測する指標のひとつとなり得ることが期待され、肝移植周術期管理のうち、補液・輸液量調節の目安になる可能性が示された。更に、アウトカムとの相関に加えて、Q-CRT、 ΔA_b ともに MAP、PV、Lac との関連も示され、これらが全身の循環動態やグラフト灌流、グラフト機能を反映する指標としても有用な可能性が示された。上述の通り Q-CRT は様々な因子の影響を受けて変動しうるため、この 2 指標を臨床応用するためには、末梢表在温度や深部温度との関連、全身麻酔薬や循環作動薬との関連、人工呼吸器による影響などを十分に検証する必要がある。以下に 2 指標と主要評価項目と難治性腹水、臨床パラメータのうち Lac、PV との関連について順に考察する。

肝移植術は末期肝不全患者に行われる手術であり、グラフトサイズ評価や手術方法、免疫抑制剤などの進歩により、患者生存率は上昇している(68-70)。周術期の集中治療管理が重要なことは言うまでもなく、術後の大量腹水に対するグラフト血流の維持が重要となる。難治性腹水の合併は術前腹水や術前 MELD スコア、術中出血量、グラフトサイズが小さいことなどと合わせて予後不良因子のひとつであること

が報告されており、術前腹水量と術後腹水量の関連も示されている(48-50)。本研究でも術前腹水量と術後腹水量との関連が見られた。更に、難治性腹水群では術前 MELD スコアが高く、術中出血量が多い傾向にあることが確認され、これは先行研究結果(47, 48, 53) と合致していた。難治性腹水患者では特に、補液量や輸血量を決めるにあたり、より正確で厳密なインアウトバランスの記録が求められる。一般的に病棟で厳密な管理を行うことは困難なことが多く、その間患者は ICU での管理を余儀なくされる。当院では、肝移植術後患者の ICU 退室を術後日数(14 日前後)および 1 日の補液量を参考に決定している。補液量は腹水量と相関していることが多いことから、術後腹水量と ICU 滞在日数との関連は当然の結果といえるかもしれないが、本研究の ICU 滞在日数は日本国内の他施設と概ね同じ結果であった(71, 72)。

本患者群では、末梢組織灌流指標である Lac に有意差はなかった(中央値：5.4 vs. 4.7 mmol/L)が、難治性腹水群で術後 MAP が非難治性群に比べて有意に低かった(中央値：72 vs. 86mmHg)(表 13)。その原因として、難治性腹水群で術前 Child-Pugh score が有意に高く、術前 MELD スコアが高い傾向にあったことを踏まえると、術前見られていた肝硬変に伴う末梢血管拡張の影響が術後まで残存していた可能性や、難治性腹水群では非難治性腹水群に比べて出血量が多い(中央値：3845 vs.

2210ml)傾向にあったことから、ICU入室時点の循環血液量が少なかった可能性などが考えられる。

先に述べたように、肝機能が障害されている患者は Lac が末梢組織灌流の指標になりにくい(54, 73, 74)。本研究の肝移植術後患者はいずれも術中に約 2 時間の無肝期を経ており、図 17(a)の結果より Lac は再灌流後をピークとして POD1 にかけて減少していた。これはグラフト肝の機能回復を反映していると判断でき、術後 Lac と Q-CRT、 ΔA_b の間に統計学的に弱い相関も見られたが、それが末梢組織灌流とグラフト機能いずれをより反映しているのかということの判別するのは困難である。今後、肝移植に至る前の肝機能障害患者や肝硬変患者などを対象とした Lac と 2 指標の関連を調べることで、それらの区別が可能となるかもしれない。更に、肝移植術後の Lac クリアランスは EAD の指標となりうると報告されており(57, 67, 75)、これに関する考察は上述したとおりである。

肝移植術を必要とするような肝不全患者では末梢血管が拡張し、それにより全身血管抵抗が低下している(76)。移植後はグラフト肝が機能し始めるとともに PV が正常化していくことが知られており(77)、Q-CRT と ΔA_b との関連は正常化しつつある門脈血流を反映していた可能性も考えられた。門脈圧の上昇が肝移植術後患者の予後不良と関連する(78, 79)とされ、移植後のグラフト肝機能を反映しているにとら

えることができるかもしれない。本研究では、術直後の Q-CRT、 ΔA_b が術後腹水量を示唆するという結果に加え、術後 14 日間の腹水総量と PV との相関も確認された($\rho=0.5565$ 、 $p=0.0008$)。門脈圧亢進による腹水増加を反映した結果であり、それが難治性腹水につながり、ICU 滞在日数や術後在院日数の延長に影響を及ぼしたのではないかと考えられる。

本邦では世界的に主流となっている脳死肝移植患者の割合が少なく、生体肝移植の割合が多い(82)。本研究の対象者も約 8 割が生体肝移植術後患者であった。脳死肝移植と生体肝移植の大きな違いは、移植するグラフト肝の大きさや臓器虚血時間の長さ、血液型適合状況などであり、これが術後腹水量や予後に影響する可能性は高い。今後対象患者数を増やすことで、脳死移植・生体移植に分けて検証を行うことが可能となるため、追加検証が望まれる。

Q-CRT の経時的測定がもたらす今後の応用に向けた可能性と課題

すべての指標に共通することだが、単回測定に比べて複数回測定はより多くの情報が得られ、比較検討することが可能となる。以下に Q-CRT の末梢組織灌流と経時的測定変化がもたらす今後の可能性について列挙する。

臨床現場で末梢組織灌流がダイナミックに変化する状況に、大量補液・輸血を伴う場合がある。敗血症性ショックや糖尿病性アシドーシス、外傷や消化管出血など出血性ショックの場合などが代表である。数時間のうちに大量補液が行われ、循環血液量も大きく変化する。Q-CRTは循環血液量が増えるに従い短く、 ΔA_b は大きくなる傾向にあり、治療開始時に末梢組織灌流不全で測定不可能な場合でも、それが測定可能となることで有効な末梢組織灌流に戻っていく経過を観察できると考える。カテコラミンの使用や大量輸液中止のタイミングを計るための指標とするには検証を重ねる必要があるものの、循環血液量の変化をリアルタイムに反映しうるQ-CRTと ΔA_b 測定を繰り返すことで診療目標達成や治療方法変更の目安となる可能性もあるだろう。Q-CRT、 ΔA_b は迅速でリアルタイムに測定が可能ということが強みとなり、臨床的に使用可能なパラメータとなることが期待される。

検証2：経時的变化では同一患者に対してQ-CRT、 ΔA_b の推移を経時的に観察した。症例数が少なく交絡因子の関与を含めた検討には至らなかったものの、Q-CRTと ΔA_b がMVやLacなどに関連しながら経時的に変化する傾向が確認できた。また、抜管やECMO離脱後のデータが少なく、鎮痛・鎮静薬や人工呼吸器、ECMOが2指標へ及ぼす影響を検証することはできなかった。反復測定を行うことでイベント前後の変化から、それらの影響について検証できると考える。

検証 3：肝移植術後患者では、POD0 の Q-CRT と ΔA_b がアウトカムや MAP、PV、Lac などの臨床パラメータと関連していることが示されたものの、POD1 ではアウトカムとの有意な関連が見られず、ICU 入室時から 24 時間後にかけての変化量でも有意な関連は見られなかった。POD1 時点では挿管患者と抜管後の患者が混在しており、鎮痛・鎮静薬使用や量が統一されていなかったことがその一因と考えられる。したがって、CRT に寄与しうる因子（鎮静深度、人工呼吸器設定など）をある程度均一化しやすい手術中から Q-CRT 測定を行うことで、上述の交絡因子を調整しやすくなる。また、Lac との関連について考察した上記パラグラフで述べた通り、Lac は再灌流から 12 時間以内に急速に低下していた。Lac クリアランスについて検証した研究(57, 58, 67)に習い、手術中再灌流のタイミングから術後 6 時間程度の間複数回測定することで、より詳細な Lac クリアランスとの関連や予後予測との関連が示されるかもしれない。肝不全に至る前の肝機能障害患者や、移植前にも Q-CRT を測定し、それらと術中および術後の結果とを組み合わせることで評価することができれば、Lac が末梢組織灌流に有用でないとされている患者に対するモニタリングパラメータとして有用となる可能性も期待される。

更に、Q-CRT と ΔA_b に加えて算出した脈動率というパラメータは同一患者間で相対変化を行う場合に適した指標であるため、本検証では検証 2 以外では参考値と

しての使用にとどめたが、脈動率は酸素運搬の指標である ΔA_b と同様の推移を示す傾向にあり、脈動率に関する追加検証も今後行うべき課題と考える。

今後は本研究で対象とした敗血症患者や肝移植術後患者だけでなく、心不全患者、一般手術後や脳外科手術後患者、重症外傷患者や血行動態がダイナミックに変化する CPB を用いた心臓手術後患者、ECMO 導入中の患者、VAD 患者など、幅広い層の患者に対する追加研究が望まれる。Q-CRT と ΔA_b の術前から術中、術後にかけての変化や、治療経過における推移を評価することで、治療効果判定や予後予測につながるパラメータとしての応用が期待される。

最後に、ショックや強い疼痛、低温環境、カテコラミン使用下など末梢血管が収縮している場合では特に、パルスオキシメータの脈波が弱く、Q-CRT の計測結果が得られないことも経験した。本研究で使用した測定機器は透過光を使用した測定法であるため、脈波が微弱な状態であっても測定できる確率が高いが、これらの要因による測定限界は存在する。敗血症性ショック患者や心原性ショック患者、多臓器障害患者、CPB 導入中の患者であっても測定可能となるような工夫や測定方法の検証が望まれる一方で、測定限界から測定が可能になる経過を追うことで末梢組織灌流の回復状態を知る手掛かりになり、2つのパラメータの強みにつながるとも考え

られる。健常者(31)だけではなく他疾患の患者を対象とし、末梢表在温度と深部温度、末梢組織灌流、各臨床パラメータの経時的推移を比較した検証は必須である。

本研究の限界

ここまでQ-CRTや ΔA_b という新たな2つのパラメータがもつ将来性を述べてきたが、本研究の限界について下記に列挙する。1) 本研究は東京大学医学部附属病院で行った単施設研究であり、対象患者数が少ない。検証1および検証2では対象患者数が少なく、再現性を検証するには至らなかった。また、大学病院特有の疾患や重症度の患者を対象としており、本研究結果をそのまま一般化することは難しい。患者の選択にバイアスがかかっていた可能性もある。2) 本研究は博士論文申請者1人で全測定を行ったため、機器装着の精度や測定のタイミングなど、測定者間での再現性検証は行えなかった。測定バイアスがあった可能性がある。3) 経時的变化を記録した検証を含めて測定時間が1日の中で一定していなかったため、サーカディアンリズムとの関連は検証できていない。4) 末梢組織灌流は末梢表在温度に影響される。ICU患者では鎮痛・鎮静薬や循環作動薬が、手術中には低体温の影響が末梢組織灌流へ影響すると考えられる。患者に対してそれらを検証した研究がなく、本研究でも検証していない。5) 本研究で使用した測定機器は臨床応用さ

れているものではない。これまで CO や VO_2 、酸素供給量 (oxygen delivery, DO_2) など、現在ゴールドスタンダードとして広く用いられている組織灌流パラメータと Q-CRT、 ΔA_b の比較が行われていない。6) Q-CRT と ΔA_b 測定回数が少なく、末梢組織灌流のパラメータとして得られた情報量が少なかったため、パラメータ推移との比較が行えなかった。7) CRT は低体温、低温環境下だけでなく重度の貧血を呈する場合も延長する(80)が、本研究でそれに該当する患者がいなかった。同様に、大量出血時やヘマトクリットが短時間で大幅に変化する心不全や透析前後、CPB 導入中の Q-CRT や ΔA_b 値に関する検証は行えていない。

【結論】

パルスオキシメータの原理を応用して測定した Q-CRT、 ΔA_b という新たな指標が、肝移植術後患者のアウトカム（ICU 滞在日数、術後在院日数、周術期腹水量）と関連することが示された。また、2つの指標が乳酸値や代謝亢進による CO_2 産生増加を反映した換気量変化などの各臨床パラメータと関連している可能性も示された。今後、対象疾患および対象者数を増やして研究を重ねることで、Q-CRT および ΔA_b が末梢組織灌流を反映する、非侵襲的で迅速かつ簡便な、新たなモニタリング指標として臨床応用できる可能性がある。

【引用文献】

1. Gottrup F. Physiology and measurement of tissue perfusion. *Ann Chir Gynaecol.* 1994;83(3):183-9.
2. Livingston DH, Deitch EA. Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients. *Ann Med.* 1995;27(1):13-20.
3. Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z. Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(4):384-92.
4. Schwann NM, Hillel Z, Hoefl A, et al. Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2011;113(5):994-1002.
5. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, et al. Effect of pulmonary artery catheterization on outcome in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology.* 1989;70(2):199-206.
6. Yuanbo Z, Jin W, Fei S, et al. ICU management based on PiCCO parameters reduces duration of mechanical ventilation and ICU length of stay in patients with severe thoracic trauma and acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):113.
7. Aslan N, Yildizdas D, Horoz OO, et al. Comparison of cardiac output and cardiac

- index values measured by critical care echocardiography with the values measured by pulse index continuous cardiac output (PiCCO) in the pediatric intensive care unit: a preliminary study. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):47.
8. Nakwan N, Chichareon P, Khwannimit B. A comparison of ventricular systolic function indices provided by VolumeView/EV1000™ and left ventricular ejection fraction by echocardiography among septic shock patients. *J Clin Monit Comput.* 2019;33(2):233-9.
 9. van Genderen ME, van Bommel J, Lima A. Monitoring peripheral perfusion in critically ill patients at the bedside. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(3):273-9.
 10. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1316-26.
 11. Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, et al. Mortality is Greater in Septic Patients With Hyperlactatemia Than With Refractory Hypotension. *Shock.* 2017;48(3):294-300.
 12. Demers P, Elkouri S, Martineau R, et al. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):2082-6.

13. Mak NT, Iqbal S, de Varennes B, et al. Outcomes of post-cardiac surgery patients with persistent hyperlactatemia in the intensive care unit: a matched cohort study. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:33.
14. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(2):455-60.
15. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801-10.
16. Benson M, Koenig KL, Schultz CH. Disaster triage: START, then SAVE--a new method of dynamic triage for victims of a catastrophic earthquake. *Prehosp Disaster Med.* 1996;11(2):117-24.
17. Beecher HK, Simeone FA. The internal state of the severely wounded man on entry to the most forward hospital. *Surgery.* 1947;22(4):672-711.
18. Shinozaki K, Jacobson LS, Saeki K, et al. Comparison of point-of-care peripheral perfusion assessment using pulse oximetry sensor with manual capillary refill time: clinical pilot study in the emergency department. *J Intensive Care.* 2019;7:52.

19. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(7):654-64.
20. Lara B, Enberg L, Ortega M, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188548.
21. Schriger DL, Baraff L. Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med*. 1988;17(9):932-5.
22. Lewin J, Maconochie I. Capillary refill time in adults. *Emerg Med J*. 2008;25(6):325-6.
23. Pickard A, Karlen W, Ansermino JM. Capillary refill time: is it still a useful clinical sign? *Anesth Analg*. 2011;113(1):120-3.
24. John RT, Henricson J, Anderson CD, et al. Man versus machine: comparison of naked-eye estimation and quantified capillary refill. *Emergency Medicine Journal*. 2019;36(8):465-71.
25. Shinozaki K, Jacobson LS, Saeki K, et al. Does training level affect the accuracy

- of visual assessment of capillary refill time? Crit Care. 23. England2019. p. 157.
26. Kawaguchi R, Nakada TA, Oshima T, et al. Optimal pressing strength and time for capillary refilling time. Crit Care. 23. England2019. p. 4.
27. Shinozaki M, Nakada TA, Kawaguchi R, et al. Feedback function for capillary refilling time measurement device. Crit Care. 23. England2019. p. 295.
28. Shinozaki K, Jacobson LS, Saeki K, et al. The standardized method and clinical experience may improve the reliability of visually assessed capillary refill time. Am J Emerg Med. 2020.
29. Morimura N, Takahashi K, Doi T, et al. A pilot study of quantitative capillary refill time to identify high blood lactate levels in critically ill patients. Emerg Med J. 2015;32(6):444-8.
30. Jubran A. Pulse oximetry. Crit Care. 2015;19(1):272.
31. Shinozaki K, Capilupi MJ, Saeki K, et al. Low temperature increases capillary blood refill time following mechanical fingertip compression of healthy volunteers: prospective cohort study. J Clin Monit Comput. 2019;33(2):259-67.
32. Shinozaki K, Saeki K, Jacobson LS, et al. Evaluation of accuracy of capillary refill index with pneumatic fingertip compression. J Clin Monit Comput. 2020.

33. Oi Y, Morimura N, Shirasawa A, et al. Quantitative capillary refill time predicts sepsis in patients with suspected infection in the emergency department: an observational study. *J Intensive Care*. 2019;7:29.
34. Oi Y, Sato K, Nogaki A, et al. Association between venous blood lactate levels and differences in quantitative capillary refill time. *Acute Med Surg*. 2018;5(4):321-8.
35. Ismail A, Semien G, Miskolczi SY. *Cardiopulmonary Bypass*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
36. Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1682-90.
37. Kogan A, Preisman S, Bar A, et al. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth*. 2012;26(2):174-8.
38. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003;123(5):1361-6.
39. Lee S, Lee SH, Chang BC, et al. Efficacy of Goal-Directed Therapy Using Bioreactance Cardiac Output Monitoring after Valvular Heart Surgery. *Yonsei Med*

- J. 2015;56(4):913-20.
40. Mattei A, Schena E, Cecchini S, et al. Non-invasive cardiac output evaluation in postoperative cardiac surgery patients, using a new prolonged expiration-based technique. *J Clin Monit Comput.* 2014;28(6):625-32.
41. Cox PBW, den Ouden AM, Theunissen M, et al. Accuracy, Precision, and Trending Ability of Electrical Cardiometry Cardiac Index versus Continuous Pulmonary Artery Thermodilution Method: A Prospective, Observational Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2635151.
42. Joosten A, Raj Lawrence S, Colesnicenco A, et al. Personalized Versus Protocolized Fluid Management Using Noninvasive Hemodynamic Monitoring (Clearsight System) in Patients Undergoing Moderate-Risk Abdominal Surgery. *Anesth Analg.* 2019;129(1):e8-e12.
43. Wong CS, Lee WC, Jenq CC, et al. Scoring short-term mortality after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(2):138-46.
44. Wagener G, Raffel B, Young AT, et al. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2013;19(5):534-42.

45. Khandoga A, Iskandarov E, Angele M, et al. Model for end-stage liver disease score in the first 3 weeks after liver transplantation as a predictor for long-term outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(2):153-8.
46. Martinez-Camacho A, Fortune BE, Gralla J, et al. Early weight changes after liver transplantation significantly impact patient and graft survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(1):107-15.
47. Ito D, Akamatsu N, Togashi J, et al. Behavior and clinical impact of ascites after living donor liver transplantation: risk factors associated with massive ascites. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23(11):688-96.
48. Shirouzu Y, Ohya Y, Suda H, et al. Massive ascites after living donor liver transplantation with a right lobe graft larger than 0.8% of the recipient's body weight. *Clinical transplantation.* 2010;24(4):520-7.
49. Iwaki K, Yagi S, Morita S, et al. Impact of Graft Quality and Fluid Overload on Postoperative Massive Ascites After Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2019;51(6):1779-84.
50. Gotthardt DN, Weiss KH, Rathenberg V, et al. Persistent ascites after liver transplantation: etiology, treatment and impact on survival. *Ann Transplant.*

2013;18:378-83.

51. Li C, Lu Q, Luo J, et al. Independent risk factors for massive ascites after living donor liver transplantation in adults. *Transplant Proc.* 2014;46(3):883-7.
52. Yi NJ, Suh KS, Cho YB, et al. The right small-for-size graft results in better outcomes than the left small-for-size graft in adult-to-adult living donor liver transplantation. *World J Surg.* 2008;32(8):1722-30.
53. Sato K, Ohira M, Shimizu S, et al. Risk Factors for Refractory Ascites After Living Donor Liver Transplant. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1516-9.
54. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019;45(1):82-5.
55. Marty P, Roquilly A, Vallée F, et al. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):3.
56. Ryoo SM, Lee J, Lee YS, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med.* 2018;46(6):e489-e95.
57. Perilli V, Aceto P, Sacco T, et al. Usefulness of postreperfusion lactate clearance

for predicting early graft recovery in liver transplant patients: a single center study.

Minerva Anesthesiol. 2018;84(10):1142-9.

58. Wu JF, Wu RY, Chen J, et al. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. Hepatobiliary

Pancreat Dis Int. 2011;10(6):587-92.

59. Shinozaki K, Capilupi MJ, Saeki K, et al. Blood refill time: Clinical bedside monitoring of peripheral blood perfusion using pulse oximetry sensor and

mechanical compression. Am J Emerg Med. 2018;36(12):2310-2.

60. Takahashi K, Jafri SR, Safwan M, et al. Peri-transplant lactate levels and delayed lactate clearance as predictive factors for poor outcomes after liver transplantation: A propensity score-matched study. Clin Transplant. 2019;33(7):e13613.

61. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. Liver Transpl. 2010;16(8):943-9.

62. Yamamoto M, Doi K, Hayase N, et al. Pulse oximetry-based capillary refilling evaluation predicts postoperative outcomes in liver transplantation: a prospective observational cohort study. BMC Anesthesiol. 2020;20(1):251.

63. Schriger DL, Baraff LJ. Capillary refill--is it a useful predictor of hypovolemic states? *Ann Emerg Med.* 1991;20(6):601-5.
64. Gorelick MH, Shaw KN, Baker MD. Effect of ambient temperature on capillary refill in healthy children. *Pediatrics.* 1993;92(5):699-702.
65. Anderson B, Kelly AM, Kerr D, et al. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med.* 2008;26(1):62-5.
66. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2309-19.
67. Kim DG, Lee JY, Jung YB, et al. Clinical significance of lactate clearance for the development of early allograft dysfunction and short-term prognosis in deceased donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2017;31(12).
68. Yoo S, Jang EJ, Yi NJ, et al. Effect of Institutional Case Volume on In-hospital Mortality After Living Donor Liver Transplantation: Analysis of 7073 Cases Between 2007 and 2016 in Korea. *Transplantation.* 2019;103(5):952-8.
69. Umeshita K, Eguchi S, Egawa H, et al. Liver transplantation in Japan: Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Hepatol Res.* 2019;49(9):964-80.
70. Kwong A, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2020;20 Suppl s1:193-299.

71. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for hepatitis C virus-positive recipients in Japan: results of a nationwide survey. *Transpl Int.* 2014;27(8):767-74.
72. Shiba H, Wakiyama S, Futagawa Y, et al. Assessment of Graft Selection Criteria in Living-Donor Liver Transplantation: The Jikei Experience. *Int Surg.* 2015;100(7-8):1229-32.
73. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2014;18(5):503.
74. Jeppesen JB, Mortensen C, Bendtsen F, et al. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73(4):293-9.
75. Svensson KL, Persson H, Henriksson BA, et al. Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery.* 1989;105(4):472-80.
76. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology.* 1996;23(1):164-76.
77. Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, et al. Change in portal flow after liver

transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size.

Hepatology. 2002;35(3):601-8.

78. Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical

implications. Transplantation. 2003;75(8):1313-7.

79. Gyoten K, Mizuno S, Kato H, et al. A Novel Predictor of Posttransplant Portal

Hypertension in Adult-To-Adult Living Donor Liver Transplantation: Increased

Estimated Spleen/Graft Volume Ratio. Transplantation. 2016;100(10):2138-45.

80. Pamba A, Maitland K. Capillary refill: prognostic value in Kenyan children. Arch

Dis Child. 2004;89(10):950-5.

81. 森村尚登 定量化した毛細血管再充満時間(Q-CRT)と透過光量差(ΔAb)の組織

灌流指標としての有用性 救急医学 44: 1085-1090, 2020

82. 日本移植学会 Fact book 2019 of organ transplantation in Japan, 2019.

【謝辞】

本研究は、東京大学大学院医学系研究科救急科学教室において森村尚登教授、土井研人准教授による指導の下実施されたものである。このように貴重な研究の機会を与えて下さったこと、研究の構想から実施、論文作成の過程に至るまでご指導を賜ったことに対して深く感謝の意を表す。データ解析においては日本光電工業株式会社 荻野記念研究所の平原英昭様、小林直樹様にサポート頂いた。謹んでお礼を申し上げたい。また、共同研究者である救急科の早瀬直樹先生、浅田敏文先生には結果の解釈および統計手法に関して適切なアドバイスを頂いた。更に、人工臓器・移植外科の長谷川潔教授、金子順一講師、赤松延久講師にも、結果の解釈および論文作成の過程でご指導頂いた。この場を借りて感謝申し上げたい。