

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 山本 幸

【序文・目的】末梢組織灌流の維持は、集中治療を要する患者管理において重要な課題である。集中治療室 (intensive care unit, 以下 ICU) では身体所見に加えて血管内カテーテルに代表されるデバイスを用いたモニタリング指標を併用しながら循環動態を把握している。しかし、各種デバイス留置には患者への侵襲的処置を要するものが多く、全例への使用は困難であることから、新たな非侵襲的指標の検証が行われてきた。本研究では、非侵襲的で簡便に測定可能な毛細血管再充満時間 (capillary refilling time, 以下 CRT) に着目し、新たなパラメータとしての有用性を検証しようと考えた。CRT は災害トリアージの現場等で循環動態を把握する指標として既に用いられており、機器が不要で、迅速かつ簡便に測定できるという利点がある反面、年齢や性別、体温による値の変化や、外気温や照度などの測定環境から受ける影響、測定者間のバラつきによる再現性の問題など、いくつかの欠点を持つ。そこで、測定者間、同一測定者間における再現性の乏しさを解決するため、パルスオキシメータおよび爪床を一定の圧力で自動圧迫する装置を用いて定量化 CRT (quantitative CRT, 以下 Q-CRT) を評価できる測定機器が日本光電社と共同開発され、その機器を利用して検証を行うこととした。健常者および軽症救急外来患者を対象としたこれまでの検証より、Q-CRT は再現性が保証された指標である可能性であること、低温環境下を含めて Q-CRT が CRT の代用となりうること、敗血症患者で Q-CRT が血中乳酸値と関連があることが示唆された。本研究では厳密な循環動態モニタリングを要する ICU 患者のうち、敗血症患者および肝移植術後患者を対象に、Q-CRT と現在用いられている臨床パラメータとの関連および周術期管理におけるパラメータの有用性を検証することを目的とした。

【測定原理と方法】パルスオキシメータで得られる透過光量は、指尖部を圧迫すると血流が排除されて増加し、圧迫解除とともに血液が再充満し減少する。圧迫解除時を開始点として血液が 90%再充満するまでの時間を Q-CRT と定義した。同時に、圧迫開始前と圧迫中の赤外光と赤色光の透過光量差 (減光度差) から吸光度変化 (以下 ΔA_b) が求められ、これも 2 つめのパラメータとして検証に用いた。 ΔA_b は酸素飽和度、ヘモグロビン値、循環血液量の 3 つの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。パルスオキシメータと自動圧迫装置を連結し、左右いずれかの示指ないし中指に SpO₂ センサーと圧迫装置を取り付けて測定準備は完了する。Q-CRT と ΔA_b を 2 分ごとに 5 回測定し、それらの平均値を測定結果として用いた。この測定方法を用いて下記に示す 3 つの検証を行った。それぞれの方法と結果を合わせて順に列挙する。尚、本研究は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。

【検証方法・結果】

<検証1> Q-CRT、 ΔA_b の信頼度評価および先行研究結果の再現性を検証する目的で4つの検証を行った。まず、健常人を対象に測定した41回分の測定結果をもとに、Q-CRT、 ΔA_b の信頼度を評価した。連続測定(3~5回)の平均値、標準偏差、変動係数をそれぞれ算出して比較したところ、変動係数が最も小さいのはQ-CRTは3回、 ΔA_b は4回の時であり、Q-CRTより ΔA_b の方が変動係数は小さかった(1-①)。次に、肝移植術後患者の性別、年齢、体温に伴うQ-CRT、 ΔA_b の変化を調べた(1-②)。性別で群間差はなかったが、年齢が低いほどQ-CRTは短く、 ΔA_b は大きい傾向を示し、体温が高いほどQ-CRTが短く、 ΔA_b は大きい傾向にあった。続いて健常人を対象とした外気温に伴う変化および低体温患者の復温に伴う変化を検証した(1-③)。結果、低温環境・低体温であるほどQ-CRTは延長し、 ΔA_b は小さい傾向を示した。最後に、敗血症の診断でICUに入室した患者を対象に、各臨床パラメータと2指標との関連を検証した(1-④)。組織低灌流による低酸素は嫌気性代謝を惹起し、その結果として血中乳酸値が上昇することから、敗血症性ショックの診断および予後予測において血中乳酸値は広く用いられている指標である。本研究では、先行研究と同様に血中乳酸値が高いほどQ-CRTは延長し、 ΔA_b は短い傾向にあった。更に、分時換気量がQ-CRT、 ΔA_b と強い相関を示しており、代謝亢進によるCO₂産生増加とそれに伴う換気量の増加が、末梢組織灌流上昇と関連していると考えられた。

<検証2> ICUに5日以上滞在し、Q-CRT、 ΔA_b の経時的測定を行った急性呼吸窮迫症候群1名、敗血症性ショック患者6名を対象に、各臨床パラメータと2指標の経時的变化の関連を調べた。結果、血中乳酸値や分時換気量がそれぞれQ-CRT、 ΔA_b と連動した変化をしている傾向が観察され、Q-CRTと ΔA_b のいずれも臨床経過に合致して、末梢組織への灌流を反映していると考えられた。

<検証3> 周術期の輸液管理に難渋することの多い肝移植術後患者33名を対象とした。難治性腹水は術後14日の腹水量が1,000ml以上の患者と定義され、予後不良因子であることが報告されている。本研究では主要評価項目をICU滞在日数、術後在院日数、術後14日間の腹水総量とした。27名(81.8%)が生体肝移植術後患者であった。ICU入室時のQ-CRT、 ΔA_b と体温、平均動脈圧、門脈血流との間で強い相関があり、Q-CRTと乳酸値にも弱い相関があった。また、主要評価項目と2指標の間に強い相関が見られた(ICU滞在日数; Q-CRT $\rho=0.28$, $p=0.12$, ΔA_b $\rho=-0.42$, $p=0.02$ 、術後在院日数; Q-CRT $\rho=0.41$, $p=0.02$, ΔA_b $\rho=-0.35$, $p<0.01$ 、14日間の腹水総量; Q-CRT $\rho=0.52$, $p<0.01$, ΔA_b $\rho=-0.57$, $p<0.0001$)。更に、術前腹水量が多いほど術後腹水量も多い傾向が見られ、難治性腹水を呈する患者は統計学的に術直後のQ-CRTが長く、 ΔA_b が小さかった。一方、術翌日に測定したQ-CRT、 ΔA_b は主要評価項目との間に有意な関連はなく、連続測定値として求めた術直後から術翌日にかけてのQ-CRT、 ΔA_b 変化量との関連も見られなかった。血中乳酸減少率(乳酸クリアランス)とQ-CRT、 ΔA_b 変化量、主要評価項目間との関連も検証したが、これら全てにおいて統計学的に有意な関連はなかった。

【考察】本研究はICU患者を対象としてQ-CRTを初めて検証し、hyperdynamic stateにありながらも末梢組織灌流が低下しうる病態を呈する敗血症患者や肝移植術後患者においてもQ-CRTが末梢組織灌流を反映しうる可能性が示された。検証1ではQ-CRT、 ΔA_b の信頼度および先行研究結果の再現性を検証し、体温による変化や血中乳酸値との関連について先行研究と概ね同じ結果を確認したが、検証1-①では特に末梢表在温度が低い場合の測定値の再現性に関しては追加検証が必要と考えられた。また、検証1-④と検証2より、平均動脈圧や血中乳酸値、分時換気量等の末梢組織灌流とそれに伴う代謝亢進の指標との関連性を示唆する結果が得られた。検証3では肝移植周術期患者のアウトカム（ICU滞在日数、術後在院日数、周術期腹水量）とQ-CRT、 ΔA_b との関連が示され、これら2つの指標が肝移植術後患者の周術期管理において一助となりうる可能性が示唆された。更に、肝移植術後患者では術直後のQ-CRT、 ΔA_b が平均動脈圧や門脈血流と強く相関しており、グラフト血流ないしグラフト機能の程度を反映している可能性も示された。

これまで再現性の乏しさが大きな欠点となっていたCRTを、自動圧迫装置を用いて測定することで誤差をなくすことが可能となる。更にCRTを定量化することで、非侵襲的で迅速かつ簡便なパラメータとして使用する機会が増えることが期待される。本研究の限界および今後の課題として以下の点があげられる。1) 本研究は単施設研究で対象者数も少ない。対象患者・施設を増やした追加研究が必要である。2) 測定者が申請者1人のみであったため、患者間の測定誤差は最小限に抑えられた反面、測定者間の検証が行えなかった。3) 使用した測定機器は臨床応用されているものではなく、現在広く用いられている組織灌流パラメータと比較した研究が行われていない。4) 単回測定では値の変化や比較が困難であった。経時的に反復測定することで、各循環パラメータとの新たな関連だけでなく、人工呼吸器や鎮痛・鎮静薬との関連、サーカディアンリズムとの関連が示される可能性がある。また、肝移植術後患者における乳酸クリアランスとの関連が示されれば、グラフト機能を反映するパラメータとして有用となりうる。5) 本研究で対象とした敗血症患者および肝移植手術後患者だけでなく、血行動態がダイナミックに変化しうる患者群（人工心肺を使用する心臓血管術患者や定常流ポンプサポートを受けている補助人工心臓植込み術後患者、体外式膜型人工肺装着中の体外循環管理下にある患者、臓器機能が維持されたまま循環血液量の減少を呈しうる外傷患者や消化管出血患者）などに対する追加検証が望まれる。6) ショックや低温環境、カテコラミン使用下など末梢血管の収縮が強い場合は本測定機器でも透過光の解析が困難となることが想定される。反復測定の再現性が血液量を反映していることが示されれば、測定限界からの回復が末梢組織灌流の回復状態を知る手掛かりになり、2指標の強みになる可能性がある。

【結語】パルスオキシメータと自動圧迫装置を用いて定量的に測定したQ-CRT、 ΔA_b という新たな末梢組織灌流パラメータが、肝移植周術期のアウトカムと関連する結果を得た。また、2指標が乳酸値や代謝亢進を反映する各臨床パラメータと関連している可能性も示された。更なる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、非侵襲的で簡便な循環モニタリングの指標として臨床応用できる可能性がある。