

博士論文

低侵襲心拍出量測定装置の心拍出量
値の広い範囲における互換性と追従
性の検討

朝 元 雅 明

第1章 略語

CO: cardiac output (心拍出量)

PAC: pulmonary artery catheter (肺動脈カテーテル)

OPCAB: off-pump coronary artery bypass (オフポンプ冠動脈バイパス術)

LDLT: living donor liver transplantation (生体肝移植手術)

SVR: systemic vascular resistance (体血管抵抗)

CI: cardiac index (心係数)

SVRI: systemic vascular resistance index (体血管抵抗係数)

SV: systolic volume (一回心拍出量)

LoA: limits of agreement (Bland-Altman法でbias中心とし一定のデータポイントが含まれる範囲)

uLoA: upper limits of agreement (LoAの上限值)

lLoA: lower limits of agreement (LoAの下限值)

VO₂: oxygen consumption (酸素消費量)

DO₂: oxygen delivery (酸素供給量)

C_a: oxygen content of arterial blood (動脈血酸素含有量)

C_v: oxygen content of mixed venous blood (混合静脈血酸素含有量)

CT: circulation time (循環時間)

EBM: evidence based medicine(根拠に基づいた医療)

PWTT: pulse wave transit time(脈波伝播速度)

LiD: LiDCOrapid™

FT: FloTrac/Vigileo™

PE: percentage error

CR: concordance rates

第2章 要旨

[背景]

体の組織は絶え間ない酸素供給を必要とするため、心拍出量(cardiac output。以下COと省略)は循環系を記述し制御する上で重要なパラメータの一つである(1, 2)。1628年に血液循環を発見したHarveyによってCOが推測されて(3, 4)以来、低侵襲で正確、連続的に測定可能で、どんな患者にも使えてリアルタイムに測定出来る方法が現在に至るまで探し求められてきた(5, 6)。現在の所肺動脈カテーテル(pulmonary artery catheter。以下PACと省略)を用いた冷水希釈法が手術室や心臓カテーテル室におけるCO測定における事実上の標準基準として用いられており(1, 7)、clinical standardかつreference method(6)であると考えられている。しかしPACの使用にリスクベネフィットの観点から疑問が投げかけられた1996年(8)以降、より低侵襲で正確なCO測定法の開発が盛んに試みられており(9, 10)、その中でもLiDCOrapid®(LiDCO社製。以下LiDと省略)とFloTrac/Vigileo® (Edwards Lifesciences社製。以下FTと省略)は、動脈圧波形分析(11, 12)を利用して低侵襲で持続的にCO測定を行うモニタリング機器であり(10)、校正の要らない手軽さから周術期管理の領域で広く使用されている。しかし、この2つの機器のどちらが正確か(互換性があるか、追従性が良いか)について今まで直接比較されたことは無かった。私は心機能が低下しCOが少ないオフポンプ冠動脈バイパス術(off-pump coronary artery bypass: OPCAB)患者(13, 14)と、肝不全に伴う高CO状態にある生体肝移植(living donor liver transplantation: LDLT)レシピエント患者(15, 16)を利用し、CO値の広い範囲においてLiDとFTの互換性と追従性を調べ比較し、さらにFTとLiDの互換性が等しいとする帰無仮説を検証した。

[方法]

本研究は単施設の前向き観察研究で21名の手術患者が対象となった(11名がOPCAB、10名がLDLT)。LiD (バージョン1.04-b222)とFT(バージョン3.02)を同時に用いつつ、予め定めた手術上の時点でPACから冷水希釈法を行い基準となるCOを測定し、体格差を補正した心係数(cardiac index。以下CIと省略)にて比較した。LiDとFTは共に校正を用いず測定した。PACによる熱希釈法とLiDとFTから求

められたCIの互換性を調べるためBland-Altman法(17)を行いCritchleyの基準(6)と比較した。またLiDとFTによるCI測定の追従性を見るためpolar plot法(half moon法)(18)、4-quadrant plot法(19)を用い、既に報告された基準と比較した(2, 18)。Bland-Altman法におけるlimits of agreement(以下LoAと省略)が2倍以上の差があったときに F 検定で検出出来るよう、サンプルサイズを予め20名以上と定めている。

[結果]

1名のOPCAB患者において術中に大動脈内バルーンポンピングを必要とし正確なCO測定が行えなくなったため除外し、最終的に20名の患者が解析対象となった(10名のOPCAB、10名のLDLT)。広いCI値の範囲で149組のデータを取得することが出来た。Bland-Altman法の結果、FTはbiasが $-0.44\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 、percentage error(以下PEと省略)が74.4%、LiDはbiasが $-0.38\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 、PEが53.5%であり、いずれも互換性が無いと判断された。polar plot法の結果はFTがangular biasが 6.6° 、radial LoAは -63.9° から 77.1° 、LiDはangular biasが 5.8° 、radial LoAは -41.6° から 53.1° であった。4-quadrant plot法の結果、一致率(concordance rates。以下CRと省略)はFTで84.0%、LiDで92.4%であり、LiDで4-quadrant plot法を行った場合のみ追従性はあると判断された。

[考察]

OPCABとLDLTの患者で新しいCO測定器を比較することで、広いCI値の範囲で機器の評価を行うことが出来た。 F 検定の結果は帰無仮説に対し有意では無く($P = 0.09$)、いずれのCO測定器がより互換性があるかについては結論が出せなかった。FT、LiDはいずれも互換性が無かった。LiDで4-quadrant plot法を行った場合のみ追従性はあると判断され、FTに比べLiDの追従性が良いことが示唆された。FTにおいてもLiDにおいても、CIが増すにつれて過小評価をする系統的誤差が観察され、動脈圧波形分析を用いたCO値の推測に特有の問題であることが示唆された。この誤差は改善が可能であり、より互換性のあるアルゴリズムを作成する上で有用な情報であると考えた。

第3章 序文

COは心臓によって単位時間あたりに送り出される血液量を表す心臓生理学における用語である。単位時間あたりの体組織へ供給される酸素の量である、酸素供給量(oxygen delivery。以下 DO_2 と略)はCOと動脈血酸素含有量(oxygen content of arterial blood。以下 C_a と略)の積として計算されるため、重症患者においてCOの最適化は治療戦略の重要な部分を占める(1, 5)。CO測定は酸素供給(DO_2)と酸素需要(VO_2)のバランスの悪化を防ぐ上で不可欠である(10)が、現代に至るまで低侵襲で正確、連続的に測定出来て応答速度が短くどんな患者でも測定出来る方法の確立は医療課題であり続けてきた(4-6, 9, 10)。 $[3-1]$ ではまずHarveyから始まったCOの測定原理の歴史 $[3-1-A]$ を肺動脈カテーテル(Pulmonary Artery Catheter: 以下PACと略)とその進化、普及 $[3-1-B]$ と共に概説する。指示薬の希釈を利用したStewart-Hamilton法が発展し、指示薬を必要とせず何度でも測定可能な熱希釈法が開発されるに至った $[3-1-C]$ 。またPACによるモニターは1996年の研究(8)のもと有効性が否定され $[3-1-D]$ 、次々と低侵襲なCO測定方法が開発され商用利用されつつある執筆時点 $[3-1-E]$ までの経緯を説明する。 $[3-1]$ のA-Eで説明した測定原理の歴史は、測定の正しさや妥当をいかに比較するか、すなわち妥当性の検証方法の歴史でもあった。 $[3-2]$ では測定原理と共に進化していった妥当性の検証方法の歴史について述べる。Fick法、Stewart-Hamilton法の確立以来、Fick法や指示薬希釈法が正しいCOの測定値である、すなわちreference dataとして新しく検討される測定データと平均値の比較や相関、回帰によって(6, 20)素朴に正確さが調べられてきた。しかし、reference methodである冷水希釈法にも測定誤差があることが示され(7)、正確さを調べることの困難さに気がつかれるようになり、Bland-Altman法(20)が提案されるに至った。その後、数多くBland-Altman法によって比較されたCO測定装置の研究結果をまとめ互換性(replaceability)を示すCritchley基準(6)が確立した経緯を述べようと思う。また、互換性が無くても、介入に対してCOの増減の方向だけでも正しければ臨床使用出来るのでは無いか、つまり追従性(trending ability)を評価すべき(7, 21)という新たな視点からpolar plot法(18)が開発され、4-quadrant plot法と共に用いられるようになった。 $[3-3]$ ではこれら歴史を踏まえ、本研究の目的と仮説を記載する。なお、本論文ではCO測定方法の正確性(妥当性)を互換性と追従性の2つの面から検討

した。互換性とは2つの測定機器の正確さが同等で交換可能であるという事を表し、追従性とは臨床上の介入に対する測定値の増減の変化が2つの測定機器で一致することを指すこととする。

101 [3-1] CO測定原理の歴史

102

103 [3-1-A] Harveyによる循環の発見からFick法まで

104

105 Harveyが1628年に血液が循環していることを発見し(3)、心腔内容量から少なくともCOは400ml/min
106 以上であると記載された(4)。1733年にはHalesによって、動物の内頸静脈と総頸動脈にガラス管を挿
107 入して一心拍ごとの出血量を観察する研究によりSVやCOの推定が行われ、ヒトにおいては1725年の
108 Keill(22)の推定値を使うとSVは1.172cubic inch (≒16.4ml)でCOは4.37Ponds/min (≒1440ml/mi
109 n)、HarveyとLowerの推定値を使うとCOは8.74Ponds/min (≒2881ml/min)であると計算された(23)。
110 より低侵襲な血流速度、CO測定法がドイツの生理学者であるVolkmanと事実上の共同研究者であっ
111 たLudwigと共に考案された。Haemadromometerと名付けられた血流速度の測定装置である。Haema
112 dromometerは切り離れた血管の間に食塩水で満たしたガラス管を付け2個装着された三方活栓を調整
113 し血流速度を求める装置で(24)、測定結果は1850年にまとめられて出版された(25)。このときSVは1
114 50-200ml/beatsと見積もられていたが、他の生理学者からは多すぎると考えられていたらしい(26)。
115 このように当初は侵襲的な手法を用い動物実験でCOは測定されてきたが、1870年にはFickが間接的
116 にCO測定を行う方法を会議の講演で提案した(27)。その原理は呼吸で供給される酸素は、肺を通過す
117 る前後での血液中の酸素含有量の差と血流量を乗じたものと同じであることを利用したもので、現在
118 でも熱希釈法が用いる事の出来ない短絡のある心臓においてCOを測定する場合の重要な方法となっ
119 ている。しかし酸素消費量(VO_2)は気密性の高い袋(ダグラスバッグ)に採気し、 C_a は動脈血を採血する
120 ことで容易に求めることが出来るものの、 C_v の正確な測定は肺動脈からの採血が必要であるため、Fi
121 ck自身もすぐには測定が出来ず、実際に測定が行われたのは1886年のGrehantとQuinquandらであっ
122 た(28)。また、1892年にはZuntsによってウマのCO測定がFick法で行われた(29)が、混合静脈血の採
123 血の難しさやダグラスバッグの漏れの問題から、CO測定値は測定ごとの誤差が大きかった。

124 [3-1-B] 肺動脈カテーテルとその進化、普及

125

126 1929年にForssmannが自分の腕の静脈から心臓カテーテルを右心まで進めることに初めて成功し(30)、

127 1930年にはKleinにより右心カテーテルから採血を行い、動静脈血酸素較差からCOを計算したことが

128 報告され(31)、Fick法を利用した低侵襲なヒトでのCO測定への道が開かれた。CournandとRangesら

129 によって1941年に心臓カテーテルの改良と持続点滴を利用することで血栓を生じさせず右心房まで

130 カテーテルを挿入する方法が発表され、また右心房の血液を混合静脈血としてCOが計算された(32)。

131 しかし、右心房や右心室から採血して C_v を求める方法は肺動脈から採血する方法と比べて測定ごとの

132 誤差が大きく、冠静脈洞の血液が含まれないことから解剖学的、生理学的にも正確では無かった。19

133 45年には多くの研究者が右心カテーテル挿入を試みるようになり、1947年にLewis Dexterは先天性心

134 疾患のCOを計算するため、肺動脈へカテーテルを留置する方法を紹介し多くの症例数と高い成功率、

135 合併症の低さを報告した(33)。また、肺動脈から C_v を求めることが可能になり、満足出来るCOの測定

136 がなされるようになった。1970年にはSwanとGanzらによって先端にバルーンが付いたカテーテルを

137 用い、圧モニタリング下にバルーンを膨らませて血流に流して進めることで、容易に肺動脈までX線透

138 視を使わずに楔入させることができることが報告された(34)。この現在用いられている形のPACを使

139 った挿入方法はX線透視装置の無いベッドサイドで施行可能であり、カテーテル操作に熟練を要さず、

140 不整脈もほとんど起こさないことから、十分なリスクベネフィットが検証されないまま実用的な診断

141 手段として様々な臨床状況で用いられることとなった(35)。

142 [3-1-C] Stewartの原理から指示薬希釈法、冷水希釈法に至る測定法の発展
143
144 Stewartは、CO測定の際のばらつきや侵襲性を問題視し、より低侵襲で正確な測定方法を探し色
145 素希釈法によるCO測定の方法を提唱した(26)。この方法はその後Hamiltonらによりシミュレーショ
146 ン機器を用いた実験で再循環の影響が分析され、Stewartの一回注入法によるCO測定法から再循環の
147 影響を除外するため色素濃度の下行脚の指数関数減衰部を外挿することを提唱した(36)。time-conce
148 ntration curve(時間-濃度曲線)の下行脚を指数関数で外挿し曲線下面積からStewart法でCO測定を行
149 うこの方法は、現在Hamilton - Stewartの方法として知られている。HamiltonはEvans blueを用いHa
150 milton-Stewartの方法を用いる事で測定されるCOとFick法のCOが一致することを報告し(37)、色素
151 希釈法によるCO測定がFick法と共にreference methodとして使われるようになった。その後、様々な
152 指示薬を用いたCOの測定が試みられたが、その中でも特記すべき方法が1954年にFeglerによって報
153 告されたThermo-dilution method(冷水希釈法)である(38)。冷水希釈法は冷水を注入した時の時間-温
154 度希釈曲線から、血液とリンゲル液の比熱と比重を補正した上でStewart-Hamiltonの方法を用いてC
155 O測定を行う。指示薬希釈法と違い循環血液中に薬剤が蓄積しないため無限に施行可能であること、
156 右室と左室のCOを同時に測れることが利点であるとされた。Feglerはイヌにおいて、Fick法と冷水希
157 釈法のCO測定結果がほぼ一致していること、右室と左室の心拍出量の測定値の誤差が約5%以下であ
158 ることを示し、Fick法、指示薬希釈法に加えて冷水希釈法もまたCO測定のreference methodであると
159 考えられるようになった。

160 [3-1-D] PACの普及とEBMによる批判的な検討

161

162 1970年のSwanとGanzによるPACの発表以来安全かつ低侵襲にPACが挿入可能となり(34)、生理学研

163 究室でしか測定が出来なかったCOが容易に臨床で測定可能になった(1)。また、GanzはFeglerの冷水

164 希釈法をPACで使うことで図1のようにヒトにおいて正確に(色素希釈法と比較)CO測定が行えること

165 を翌年示し(39)、現在まで続く冷水希釈法を用いたCO測定法が確立した。

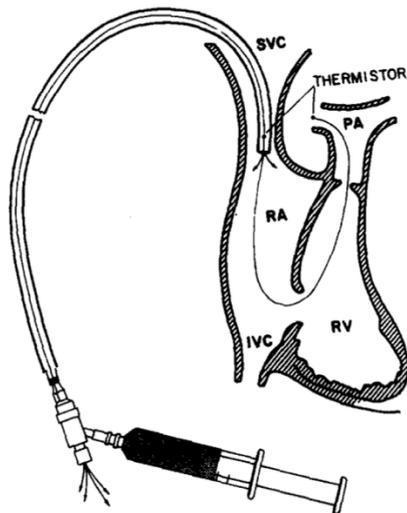


Figure 1. Position of catheters during measurement. The injection catheter is in the superior vena cava. The thermistor for measurement of indicator temperature is inside the injection catheter 1 to 2 cm from the tip. The thermistor for measurement of blood temperature is in a main branch of the pulmonary artery. IVC = inferior vena cava; PA = pulmonary artery; RA = right atrium; RV = right ventricle; SVC = superior vena cava.

166

167

図1. GanzによるPACからの冷水希釈法(39)

168

169 これにより定量的な血行動態データ(COや肺毛細血管楔入圧、肺血管抵抗や体血管抵抗等)が臨床で容

170 易に測定可能になり、多くの医師がこの数値を指標として治療を開始すれば重症患者の死亡率が下が

171 ると考えるようになった(40)。数年以内にPACはアメリカ全土で広く用いられるようになり、1980年

172 代には重症患者の20-43%においてPACが用いられていた(40-42)と推測されている。Fick法や色素希

173 釈法に比べて簡便ですぐに結果が分かり、何度も繰り返し行えるため冷水希釈法がCO測定の臨床的

174 な標準となった。しかし徐々にPAC挿入の合併症と予後改善効果が限られていることに気がつかれる

175 ようになり、1985年にはRobinがPACの予後改善を示されないまま使われている状況をカルトに例え、

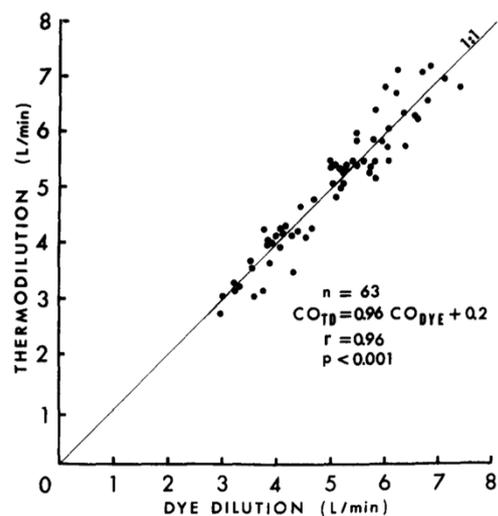


Figure 3. Comparison of cardiac outputs determined simultaneously by dye and thermodilution in 20 patients. $CO_{TD} = 0.96 CO_{DYE} + 0.2$, $r = 0.96$, $p < 0.001$.

176 至急臨床研究を開始しリスクベネフィットのバランスを評価するべきで結果が出るまではPAC使用
177 の一時停止をすべきだという強い提言をなす(43)一方、Guyattにより病態の理解が進み治療法の変更
178 が行われることも多いためPAC使用のガイドラインを作成すべきだとの意見もなされた(44)。これ
179 ら議論を解決するためGuyattが重症患者を対象としPAC挿入の有無を介入としたランダム化比較試
180 験を計画したが、148名の適格患者のうち115名が脱落しランダム化出来たのは33名のみであり、意味
181 のある結論を導くことは出来なかった(45)。重症患者に対するランダム化比較試験の難しさが障害と
182 なり、この状況は1996年のConnorsの報告まで変化しなかった。Connorsは1983年に提案されたprop
183 ensity score分析(46)を利用し、1986年から1994年まで5つの病院で前向きコホートでのデータ収集を
184 行ったのである(8)。5735名の重症患者を対象としたこの研究により、PACを使用すると30日死亡率
185 が上昇(odds ratio 1.24)し、より費用が掛かり(+\$13600)、ICU滞在期間が1.8日延びることが示され、
186 PACの使用は医療経済的にも、リスクベネフィットのバランスからもPACの使用が疑問視されるよう
187 になった(47)。

188 [3-1-E] 低侵襲なCO測定法の開発

189

190 1996年のConnorsの報告以降、PACを使用せず、低侵襲に循環動態を定量的に測定する方法の開発・
191 商用機器の販売が爆発的になされた(2, 9, 10)。その内のいくつかを紹介しようと思うが、ここに記載
192 した他にも、bioelectrical impedance法、volume clamp法とradial artery applanation tonometry(Cle
193 arSight®等)、部分CO₂再呼吸法、リチウム希釈法にpulse contour法を組み合わせた方法(LiDCO plu
194 s®)といった方法が開発・商用利用されている。

195

196 [pulse dye-densitometry]

197 1997年には杏林大学の飯嶋と日本光電のパルスオキシメーター開発者である青柳により、色素希釈法
198 を改良し採血の必要無く非侵襲に体表から特定の波長の吸光を利用して色素濃度を測定するpulse dy
199 e-densitometryが開発され(48)、日本光電よりDDG Analyzer® (DDG-3000シリーズ®)として商用販
200 売がなされた。インドシアニンググリーン(ICG)を投与しpulse dye-densitometryで濃度を測定する本方
201 法は、採血による色素希釈法と比べても十分な正確性があったが、ICGの間歇的な投与が必要なため
202 臨床使用は限られたまま製造中止となった。

203

204 [経食道超音波を用いたCO測定]

205 経食道超音波ドプラーの妥当性について、冷水希釈法と比較したsystematic reviewがある(49)。これ
206 によるとBland-Altman法での95%LoAが52%(四分位範囲は42-69%)、追従性はほぼbiasがなく(+0.
207 6%)、CRは86%(四分位範囲は55-93%)であると記載されている。本研究は絶対値は利用出来ないが
208 追従性にbiasがなく、高い妥当性があると結論づけられているが、4-quadrant plot法ではCRが92%以
209 上で追従性が良いとされており(18)この基準は満たしておらず解釈には注意が必要であろう。経食道
210 心エコーを用いた最も新しく系統だったCO測定を検証した研究がある(50)。経食道心エコー図から
211 のCO測定は測定間誤差が大きくなるが、この研究は初めて測定間誤差を小さな範囲に抑えたことを
212 報告した。その上で95%LoAが38.6%、polar plot法でのradial LoAが53.6° と互換性、追従性ともに

213 不十分であると示された。まだ十分結論づけられているとはいえないが、現時点では臨床使用に不十分
214 と考えられよう。

215

216 [脈波伝播速度(pulse wave transit time。以下PWTTと略)]

217 PWTTとSVが強く相関することを利用しCOを測定するesCCO[®] (estimated continuous cardiac out
218 put)システムが商用利用されている。心電図とパルスオキシメーターを同時に測定し、心電図のR波と
219 パルスオキシメーターの吸光度のピークまでの時間のずれをPWTTとして計測し、COを推測するも
220 のであり[3-1]で示したようにCOを血流速度やCTから推測する歴史的に由緒ある方法と言えよう。し
221 かしCTからCOを推測する方法は体格の影響を強く受けること(51)から使われなくなり、esCCO[®]シ
222 ステムも同じ問題があることが推測される。残念ながら、冷水希釈法と比較した研究で大きな誤差が
223 報告され(52)、現時点では臨床的な使用は難しいと言える。また[3-2]で記載されるpolar plot法を用
224 いた追従性の分析も別の論文でなされたが、臨床的に許容範囲ではないと結論づけられた(53)。

225

226 [動脈圧波形分析]

227

228 歴史的な観点からは、定量的な動脈圧波形分析は数学者Leonhard Eulerが始めたとするのが定説であ
229 る(12)。Eulerは心臓血管系を管腔モデルと見立て質量エネルギー保存則を適用しようとして失敗した
230 が、この課題はJean Louis Poiseuilleによって管腔の層流として記述された。Hagen-Poiseuilleの法則
231 は、定常状態にある層流にしか適用が出来ず、曲がって分岐のある血管と拍動し乱流の多い血流で計
232 算するには限界があったが、簡潔なため多くの教科書で記載がされてきた(54)。1899年にはOtto Fra
233 nkにより現在ではWindkessel effectとして知られている、SVと大血管のコンプライアンスの関係が示
234 され、モデル化を行うことで拡張期血圧を説明することが出来るようになった。また、Frankは動脈圧
235 波形の周波数分析と反射波を解析した初めての生理学者と考えられている。

236 動脈圧波形分析の概念は、血圧とSV、動脈コンプライアンスとSVRの関係を基礎としている。すなわ
237 ち、1回の心拍出(SV)ごとに、血液が循環するがその動きはSVRで妨げられ結果として血圧が生じる。

238 この圧を量と変換するアルゴリズム(pressure-volume conversion algorithms)を作ることで、動脈圧
239 波形からSVを求めれば、COが測定出来る、というのが基盤であるが(11)正確なアルゴリズムはどの
240 商用機器も明らかにしていない。商用利用されている機器としては本論文で互換性と追従性を検証す
241 るFT、LiDと冷水希釈とpulse contour法を組み合わせたPiCCO[®]がある。どれも、低侵襲で持続的に
242 心拍出量が測定出来るため広く用いられるようになったが、最も重要な互換性と追従性の検証論文は
243 Hadianらによってなされている(55)。17名の心臓手術術後患者さんを対象としICU入室後4時間の間
244 に治療介入を行い55組のデータを元に分析を行っていると記載されているが、reference methodとさ
245 れる冷水希釈法は17名中10名でしか用いておらず、残り7名では現在誤差が多くCritchley基準で互換
246 性がないことが示されている連続心拍出量(CCO)(56)を基準として用いており、本論文と問題意識は
247 同じであるがその後提起されたCO測定検証研究の問題点の指摘(6, 21)を踏まえると参考とすること
248 は難しいであろう。reference methodと比較した数について記載は無いが、論文の散布図からはデー
249 タ数は17-19程度と考えられ7/17を乗ずると冷水希釈法はおそらく7-8回程度しか行っていないと推
250 察される。この問題に対し、Hadianらは冷水希釈法も誤差がありreference methodには十分でないか
251 らだ、と理由を記載しているが冷水希釈法以外と比較する方法は批判の対象(21)となっており、冷水
252 希釈法をreference methodとして妥当性を検証する方法が基本と考えられている(56)。また、17名の
253 患者を対象としているので繰り返し測定の方が存在する。BlandとAltmanは同一患者で繰り返し測
254 定を行う場合の問題について1983年に指摘し(57)、2013年にZouらによって修正方法が提案されてい
255 るが(17)、本論文ではこれら補正がされておらず、患者内分散と患者間分散の分離がなされていない
256 (21)。ただし、追従性の検証方法については、4-quadrant plot法で0.5L/minより小さな変化を除く場合
257 と同等の方法で行われており取得されたデータの信頼性は低いが追従性についての分析方法は正しか
258 ったのではないかと考えられる。

259 [3-2] 新しいCO測定方法の妥当性検証の歴史

260

261 ここまで繰り返し述べてきたようにCO測定法は、古く確立したCO測定法の欠点を克服すべく新しい
262 方法が次々生み出されてきた歴史である。新しいCO測定法は古くからのreference methodと比較さ
263 れ素朴に相関(20)や単回帰を取って素朴に調べられてきた(6, 7, 37, 39, 58)り、比を取られてきた(3
264 8)。しかし、どの相関係数であれば信頼出来て妥当なCO測定法であるか、あるいは単回帰であればど
265 の傾き、切片範囲であれば良いのか、比であればいくつ以下であれば良いのかは解らないままであっ
266 た。

267 この状況を打開したのが、疫学と統計の専門家であるBlandとAltmanである。BlandとAltmanは2つの
268 測定法を比較する場合の問題点を明確に示した上で、X軸に2つの測定値の平均をY軸に測定値の差を
269 取り測定値をプロットし、測定値の差の平均(bias)と測定値の差を正規分布と見なしたときの95%の
270 データが含まれる範囲(95% LoA)の2つの値で分析すべきと提案した。この分析方法はbiasとprecisio
271 nで分析する方法と考えると解りやすいであろう(6)。BlandとAltmanは測定値の差が正規分布で無い
272 場合は対数変換を用い正規分布とするよう強く勧めたが、正規分布変換する方法はその後の研究では
273 広く用いられていない。理由の一つには対数変換を用いた後のbiasや95%LoAの値が臨床的にどのよ
274 うな意味を持つかの解釈が難しく、後に記載するCritchley基準と比較も出来ないためと考えられる。
275 Bland-Altman法は単純で強力な性質からその後の研究で広く用いられることとなり、測定方法を比較
276 する標準的な方法となったが、どの範囲のbiasと95%LoAであれば互換性があるのかについてはBland
277 とAltmanは臨床の問題(20)とし、その後多く行われた研究でも基準が分かれる上基準自体が記載され
278 ない論文も多かった(6)。1999年にこの状況を解決し、CO測定において互換性があるとする基準を示
279 したのがCritchleyである(6)。CritchleyはCO測定法の比較文献をレビューした上で、Stetsによる冷水
280 希釈法とFick法、色素希釈法の誤差推測(biasはなし、10-20%の測定誤差)(7)を援用し、95% LoAを測
281 定全体の平均CO値で割って求めたPEが30%以内という基準を用いれば、reference methodが20%の
282 誤差と仮定した上で新しい測定法の誤差が28.3%以内で互換性があるとして良いのでは無いかと提案
283 した。この基準はCO測定の比較においてその後、現在に至るまで広く使われ続けることとなった。

284 その後、持続的にCOの測定が可能な医療機器が利用されるにつれ、Bland-Altman法とCritchley基準
285 で信頼出来る測定値ではなくても、trend(変化)が合っていれば有用ではないかと考えられるように
286 なり(7)、追従性(trending ability)を測定するコンセンサスのある方法が求められるようになった(5
287 9)。1994年、1998年には4-quadrant plot法がPerrinoらによって報告(60, 61)された。referenceとな
288 る機器の変化率をX軸に新しい機器の変化率をY軸にプロットすることで、第1と第3象限のデータは
289 追従性が良いとし(変化の方向が同じ)、第2と第4象限のデータは追従性が悪いと判定しデータ全体の
290 中で第1、第3象限のデータの割合を一致率(CR)として計算した。PerrinoはX軸に冷水希釈法の%変
291 化を、Y軸にドプラー法でのCO測定の%変化をおいているが、この後の分析を行う論文ではCO測定
292 の差を用い原点周辺のわずかな変化は除外する(exclusion zone)設定がなされることが多くなってい
293 る(2)。Critchleyらはまた新たにpolar plot法という追従性の評価方法を提案した(62)。4-quadrant pl
294 ot法とならび現在多くの文献で用いられるようになっており一定のコンセンサスがある追従性評価方
295 法であると言えよう。Polar plot法は4-quadrant plot法を極座標とし、 -45° 回転させ平均的なプロ
296 ットの角度(radial bias)と95%のデータが入る角度の範囲(radial LoA)を使う、Bland-Altman法に似
297 た評価方法である。Critchleyは角度 30° 以内を追従性が良いと基準を作成した。

298 [3-3] 目的と仮説

299

300 前項まで述べたように広く臨床応用されるに至った2種類の動脈圧波形解析機器(LiD, FT)の妥当性
301 検証は、狭いCOの測定範囲の特定の患者層でのみなされていたと批判されており(21)、広いCOの測
302 定範囲での互換性と追従性の検証はされていない。本研究では心機能が低下しCOが少ないOPCAB患
303 者(13, 14)と、肝不全に伴う高CO状態にあるLDLTレシピエント患者(15, 16)に対して、これらの患
304 者層のカバーするCO値の広い範囲においてLiDとFTのPACとの互換性と追従性をBland-Altman法と
305 polar plot法、4-quadrant plot法を用いて比較し、さらにFTとLiDの互換性が等しいとする仮説を検
306 証する。

307 第4章 方法

308

309 東京大学医学部附属病院の研究倫理委員会にて承認を得て研究を行った(審査番号: 3926)。また研究
310 対象となった全ての患者さんより、研究実施前に書面で同意を得ている。

311

312 研究デザイン

313

314 本研究は単施設で行われた、前向き観察研究である。手術上の特定の時点において、PACの冷水希釈
315 法、FT、LiDでCI値を横断的に測定し、互換性と追従性を調べた。

316

317 対象

318

319 本研究は単施設の前向き観察研究で2012年12月から2014年2月までのOPCABとLDLTを予定手術で、
320 下の表にある除外基準を満たさない患者を対象にした(11名のOPCAB症例、10名のLDLT症例)。

321

322 (1) 心房細動がある

323 (2) 緊急手術である

324 (3) 中等症以上の弁疾患がある

325 (4) 検査室における心エコー図検査で検出出来る、心内シャントがある

326 (5) 有意な動脈閉塞性疾患がある

327 (6) 人工血管置換術後である

328 (7) 大量腹水がある(体重の10%以上)

329 (8) その他CO測定に影響を与えうる疾患

330

331 FTによるCO測定

332

333 FTはAPCOと呼ばれる動脈圧波形解析技術によって動脈圧波形からSVを推測し、患者の年齢、性別、
334 身長、体重、動脈圧波形から校正なしでCOを測定可能な装置である(10)。一回心拍出量SVを推定す
335 るため、血圧データの標準偏差と補正係数 χ (カイ)を掛け合わせ、推定したSVに脈拍数を掛けること
336 でCOを推測している。血圧データの標準偏差は、循環生理学でSVと比例するとされる脈圧特性を評
337 価するため用いられ、補正係数 χ (カイ)は年齢、性別、身長、体重から統計的に求められる補正係数
338 とされる。SVは平均が取られ20秒おきに表示されるが、モニターに表示されるCOはSVに心拍数を掛
339 け5分間の移動平均を行った数値である。実験開始時点で最新であったバージョン3.02のソフトウェア
340 が搭載されたFTを用いた。

341

342 LiDによるCO測定

343

344 LiDはもともとリチウムの希釈法で求めたCOで校正しPulseCOアルゴリズムと呼ばれる動脈圧波形
345 解析方法でリアルタイム測定を行うCO測定装置であるLiDCOplus™(10)から、校正の必要の無い機器
346 として開発された。大規模なCOと動脈圧波形のデータベースを用い、FTと同様に校正なしに患者の
347 年齢、性別、身長、体重と動脈圧波形からCOが測定可能な装置である。その測定原理は、血圧波形を
348 arterial tree(大動脈基部～総腸骨動脈)の血液量へと変換する式が、年齢と体格で推測が可能であるこ
349 とにある。この式を利用する事で血圧変化を血液変化量波形へ変換し、積分することでCOが計算され
350 ている。1心拍ごとのCOを計算出来るのが特徴であり、本研究では測定時点で最新のバージョンであ
351 る1.04-b222を用いた。

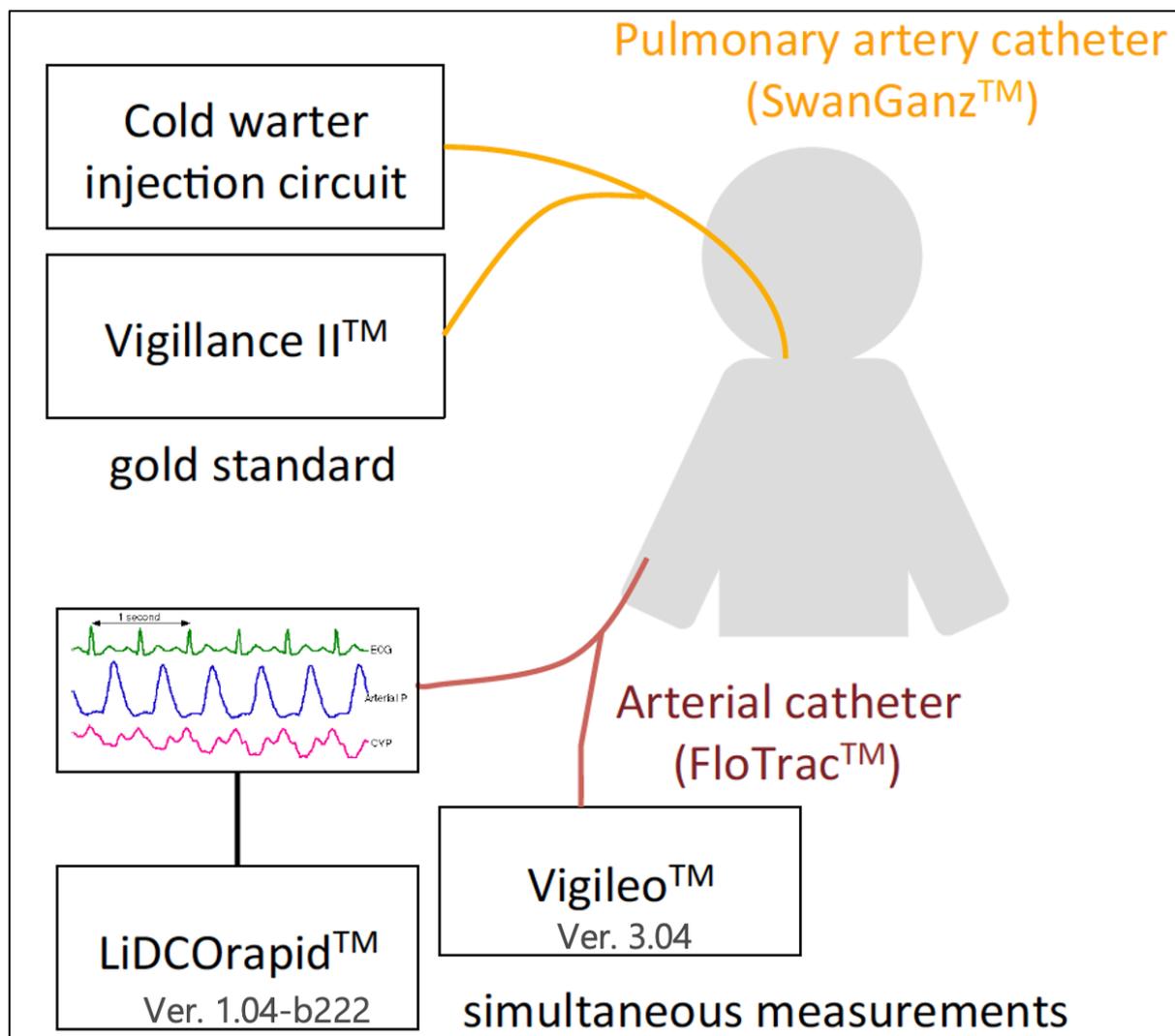
352

353 データの収集方法

354

355 全てのデータは、圧トランスデューサー(TruWaveトランスデューサー®、Edwards Lifesciences社製)
356 を中腋窩線の高さに固定し仰臥位で収集された。22ゲージあるいは20ゲージの動脈カテーテルが橈骨

357 動脈に挿入されダイナミックレスポンステストで圧力波形の収集に問題が無いことが確認された。FI
358 oTrac®装置に接続された後、Vigileo®とLiDに同時に圧波形が送られた。右内頸静脈に中心静脈カテー
359 テルと9フレンチのシースイントロドューサー(AK-09903-JJ®, Teleflex社製)が挿入され、8フレンチの
360 PAC(777HF8®, Edwards Lifesciences社製)がイントロドューサーから挿入された。PACの留置は先
361 端圧をガイドとし、胸部X線写真(LDLT)か経食道エコー(OPCAB)で適切な位置にあることを確認さ
362 れた。冷水希釈法によるCO測定は、0°Cに冷やされた10mlの生理食塩水を用い、閉鎖式注入システム
363 (CO-Set+®, Edwards Lifesciences社製)を氷水に完全に満たし使用した。データ収集時の模式図を図
364 2に示す。



366

367

図2. 本研究の模式図

368

369 右内頸動脈から挿入されたPACより専用の冷水希釈回路とVigilance II®を用いて、標準基準となる

370 冷水希釈法による心係数を3回法で測定した。また同時に橈骨動脈からFloTrac®を用いて動脈圧波形

371 を測定し、Vigileo®へ直接動脈圧波形を入力して測定を行った。また同時にライフスコープTR®へと

372 入力された動脈圧波形をリアルタイムにLiDCOrapid®へ出力し同時測定を行った。

373 冷水希釈法を行う時は以下の表1にある事項を確認し、該当する場合に実施した。

374

375

表1. 冷水希釈法を行う時の確認事項

- | |
|--|
| (1) 循環動態が5分間安定している。
(2) 急速輸液(>1000mL)が行われていない。
(3) 前回の測定から30分以上が過ぎている。 |
|--|

376

377

378 冷却した生理食塩水の注入温度は専用ケーブルを用いてVigilance®に入力され、冷水希釈法によるCO

379 測定が行われた。冷水希釈法は3回行った。3回の測定値の間に乖離が15%以上認められた場合は、値

380 を分析に用いないこととした。PACから冷水希釈法で3回測定したCOの平均(7)を、Du Bois法で求め

381 た体表面積で割ってCIを求めることで体格の違いを補正し、この測定値(以下、PAC-CIと略)を基準と

382 して、FTとLiDの正確性を調べることとした。この3回の測定の前後で、動脈圧、中心静脈圧、体温測

383 定を行い、この3つの測定値が15%以上変化した場合、測定値を分析に使わないこととした。

384

385 データ収集を行う時点について

386

387 表2にある測定時点を今までの報告を参考に(15, 16)事前に定め、各時点で表1の確認事項が満たされ

388 た場合にデータ収集を行った。

表2. 予め定めた測定ポイント

タイムポイント	OPCAB手術中の測定点
T1	PAC挿入後
T2	胸骨縦切開後
T3	グラフト採取中
T4	前下行枝の吻合中
T5	高位側壁枝あるいは中間枝の吻合中
T6	左回旋枝の吻合中
T7	右冠動脈の吻合中
T8	胸骨のワイヤー閉鎖前
T9	胸骨閉鎖後

タイムポイント	LDLT手術中の測定点
U1	PAC挿入後
U2	手術開始前
U3	手術開始1時間後
U4	手術開始2時間後
U5	患者肝摘出後(無肝期)
U6	クランプした下大静脈と肝静脈の吻合中
U7	門脈吻合中
U8	門脈からの再灌流後30分以内
U9	再灌流の30分後
U10	肝動脈が吻合され再灌流後30分以内
U11	胆管再建後
U12	閉腹後

391 表1が満たされた場合、この時点に限らず追加でCO測定を行い、この時のタイムポイントをOPCAB
392 の場合Tx、LDLTの場合Uxと名前を付けた。

393

394 サンプルサイズの決定方法

395

396 LoAの幅が、LiDとFTで2倍以上差があった場合に検出出来るよう検出力を定めた場合、LoAの幅の比
397 はLiDとFTの標準偏差の比となるため、LiDとFTの分散(標準偏差の2乗)の比は4倍となる。LiDとFT
398 の測定値が正規分布であると仮定し2つの分散が等しいと帰無仮説をおく場合、その比は*F*分布に従
399 う。 α が0.05、検出力が0.8と設定し4倍の差がある場合には18名の患者が必要である。本研究では脱
400 落も考慮して20名を対象とすることとした。

401

402 統計分析

403

404 データ収集方法に記載したとおりDu Bois法で体表面積を求め、CIとSVRIを用いて統計分析を行った。
405 互換性についてはBland-Altman分析を行い、LoAの95%信頼区間はthe method of variance estimate
406 s recovery法(MOVER)(17)を使った。Critchleyの基準として知られているLoAが30%以下で互換性が
407 ある(6)とする基準を用いた。追従性についてはpolar plot法(18)(cutoff値: 0.5L/min/m²、half-moon
408 method)と、4-quadrant plot法(19)(exclusion zone: 0.5L/min/m²)を使って調べた。polar plot法でa
409 ngular biasが±5°以下、radial LoAが±30°以下(18)、4-quadrant plot法でCRが92%以上で追従性
410 が良いとする基準を用いた。FTとLiDの互換性はどちらが良いかを調べるため、FTのLoA幅とLiDの
411 LoA幅に2倍以上の差があるとする帰無仮説において*F*検定を行った。統計ソフトはR (version 3.2.4)
412 とMicrosoft® Excel for Mac(version 16.45)を用いた。

413 第5章 結果

414

415 OPCABの1例で大動脈内バルーンポンピングを必要としたため、分析から除外した。患者の背景につ

416 いては表3の通りであった。

表3. 患者背景

	LDLT	OPCAB	P value
Age (years)	59.0 [41.2-61.2]	72.0 [65.6-74.0]	0.002
Height (cm)	165.0 [151.5-168.5]	164.0 [153.4-167.0]	0.85
Weight (kg)	57.2 [52.0-72.8]	58.0 [55.5-70.4]	0.93
Sex (male/female)	4/6	7/3	0.37
Mean arterial pressure (mm Hg)	62.0 [55.8-66.5]	75.8 [65.2-86.4]	<0.0001
Central venous pressure (mm Hg)	9.0 [7.0-11.0]	9.5 [7.0-12.9]	0.19
Mean CI (L/min/m ²)	5.7 [4.2-6.6]	2.0 [1.7-2.4]	<0.0001
Mean SVRI (dyn s/cm ⁵ /m ²)	744 [591-1014]	2685 [2110-3559]	<0.0001

418

419

420 カテゴリー変数は合計数で、連続変数はmedianと四分位範囲で記載した。連続変数はt検定で、カテゴ
 421 リー変数はカイ二乗検定でP値を計算した。全体では、年齢が63.5 [59.3-71.3] 歳で、身長が164.5[1
 422 52.2-167.8]cm、体重が58.0[52.7-70.5]kgであった。生体肝移植レシピエント患者(LDLT)のMELDス
 423 コアは19.0[13.5-21.0]であった。オフポンプ冠動脈バイパス術(OPCAB)患者の吻合したバイパス数は
 424 3[3-5.5]本であった。

425 LDLT症例からは91個の測定値が得られた(9[8.3-10.0]個のデータが1症例から得られ、予め定めた測
426 定ポイントから82個、その他の測定ポイントから9個のデータが得られた。また、OPCAB症例からは
427 58個の測定値が得られた(5.5[4.3-7.0]個のデータが1症例から得られ、予め定めた測定ポイントから5
428 4個、その他の測定ポイントから4個のデータが得られた。LDLTの10名、OPCABの10名についての収
429 集したデータポイントの表は表4の通りである。

430

431

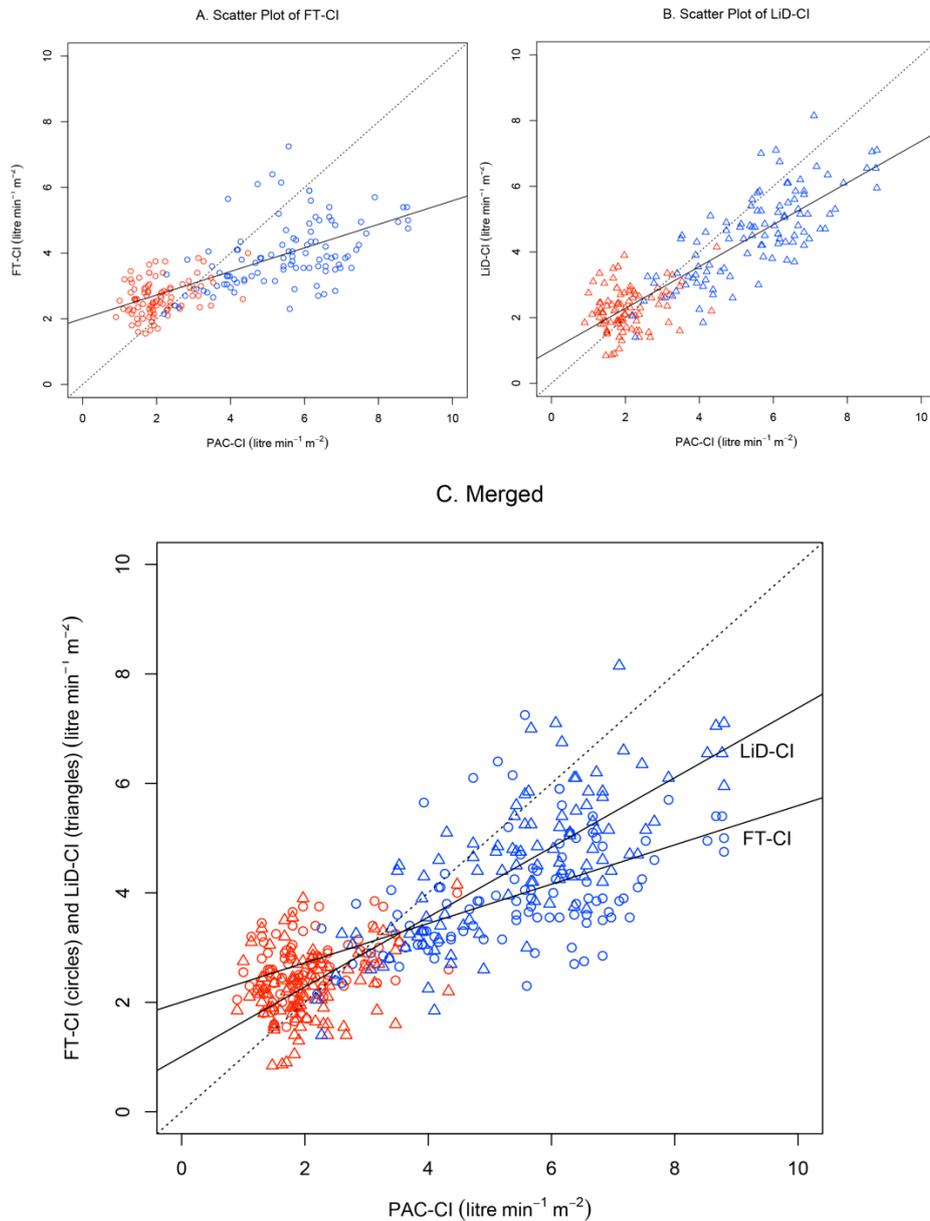
表4. 症例と測定したタイムポイント、合計測定数と分析対象となった測定数

症例	測定したタイムポイント	合計測定数	分析対象測定数
LDLT01	T1, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11, Tx, Tx, Tx	13	13
LDLT02	T2, T3, T4, T5, T6, T8, T9, T10, T11, T12	10	9
LDLT03	T2, T3, T4, T5, T6, T8, T9, T10, T11, Tx, Tx	11	10
LDLT04	T2, T3, T4, T5, T8, T9, T10, T11, T12	9	9
LDLT05	T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11, T12	11	11
LDLT06	T1, T2, T3, T4, T6, T8, T9, T11, T12, Tx	10	5
LDLT07	T3, T4, T7, T8, T9, T10, T11, T12, Tx	9	7
LDLT08	T2, T3, T4, T5, T6, T8, T11, T12	8	8
LDLT09	T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10, T11, T12, Tx	12	10
LDLT10	T2, T3, T4, T5, T8, T9, T10, T11, T12, Tx	10	9
合計(LDLT)		103	91
OPCAB01	U1, U2, U3, U4, U6, U7, U9, Ux, Ux, Ux	10	7
OPCAB02	U1, U2, U3, U4, U5, U6, U7, U9, Ux, Ux, Ux, Ux	12	10
OPCAB03	U1, U3, U4, U6, U7, Ux, Ux, Ux, Ux, Ux	10	6
OPCAB04	U1, U2, U3, U4, U6, U7	6	5
OPCAB05	U1, U2, U3, U4, U5, U6, U9, Ux, Ux, Ux, Ux	11	5
OPCAB06	U3,, U4, U6, U9, Ux, Ux	6	4
OPCAB07	U1, U2, U3, U4, U6, U7, U9, Ux, Ux	9	2
OPCAB08	U1, U2, U3, U4, U6, U7, U8, U9, Ux	9	2
OPCAB09	U1, U2, U3, U4, U6, U7, U8, U9, Ux, Ux, Ux, Ux	12	7
OPCAB10	U1, U2, U3, U4, U6, U7, U8, U9, Ux, Ux	10	10
合計(OPCAB)		95	58

432

433 動脈圧、中心静脈圧、体温測定の測定値が冷水希釈法の前後で15%以上変化した場合除外している

434



436

437

図3. PAC-CIとFT-CI、LiD-CIの関係

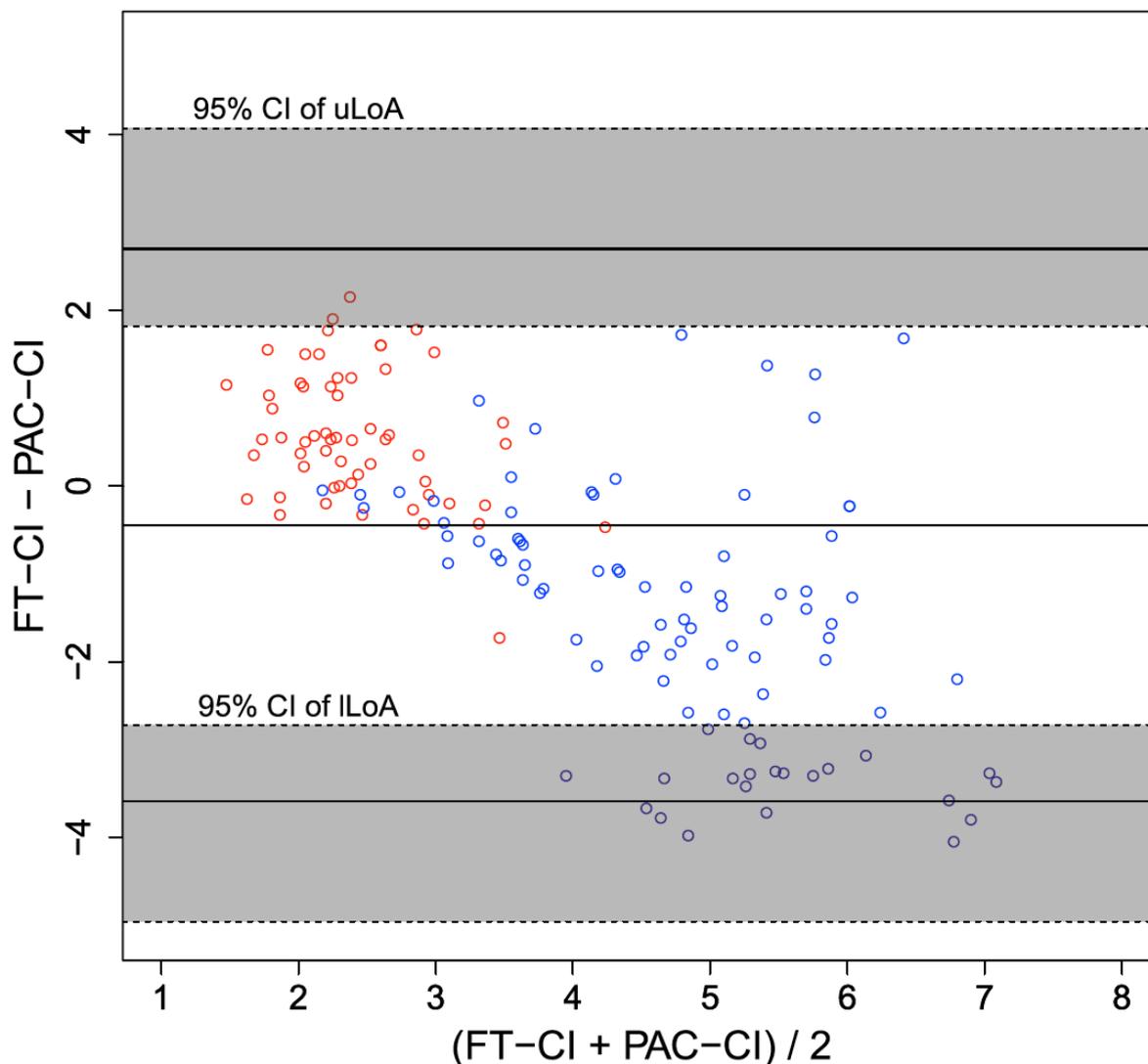
438

439 FloTrac®由来の心係数(FT-CI)は丸で、LiDCOrapid®由来の心係数(LiD-CI)は三角にてデータを示し

440 ている。赤はOPCAB症例で、青はLDLT症例である。AはFT-CI、BはLiD-CI、CはFT-CIとLiD-Cを

441 まとめた散布図である。PAC-CI = 肺動脈カテーテルからの冷水希釈法による心係数。

442 実験計画通り、OPCAB症例ではPAC-CIが低くLDLT症例ではPAC-CIが高い範囲に集中し、1.5-9L/
443 min/m²の広い範囲のPAC-CIでデータが収集出来たことが図3で示されている。単回帰式がFT-CIでは
444 $y = 0.36x + 2.01$, LiD-CIでは $y = 0.64x + 1.01$ である。いずれも心係数が正常値である4弱でPAC-
445 CIとLiD-CI, FT-CIは測定値が近づくが、PAC-CIが正常値より高まるにつれFT-CI、LiD-CIとも低め
446 に、PAC-CIが正常値より低まるにつれFT-CI、LiD-CIは高めに推測されていることが見て取れる。図
447 4はFT-CIとPAC-CIでBland-Altman分析を行った結果である。



449

450

図4. FT-CIとPAC-CIで行ったBland-Altman分析

451

452 図3と同様、赤がOPCABで青がLDLTを表している。LoAは上限と下限があり、上限をupper lim

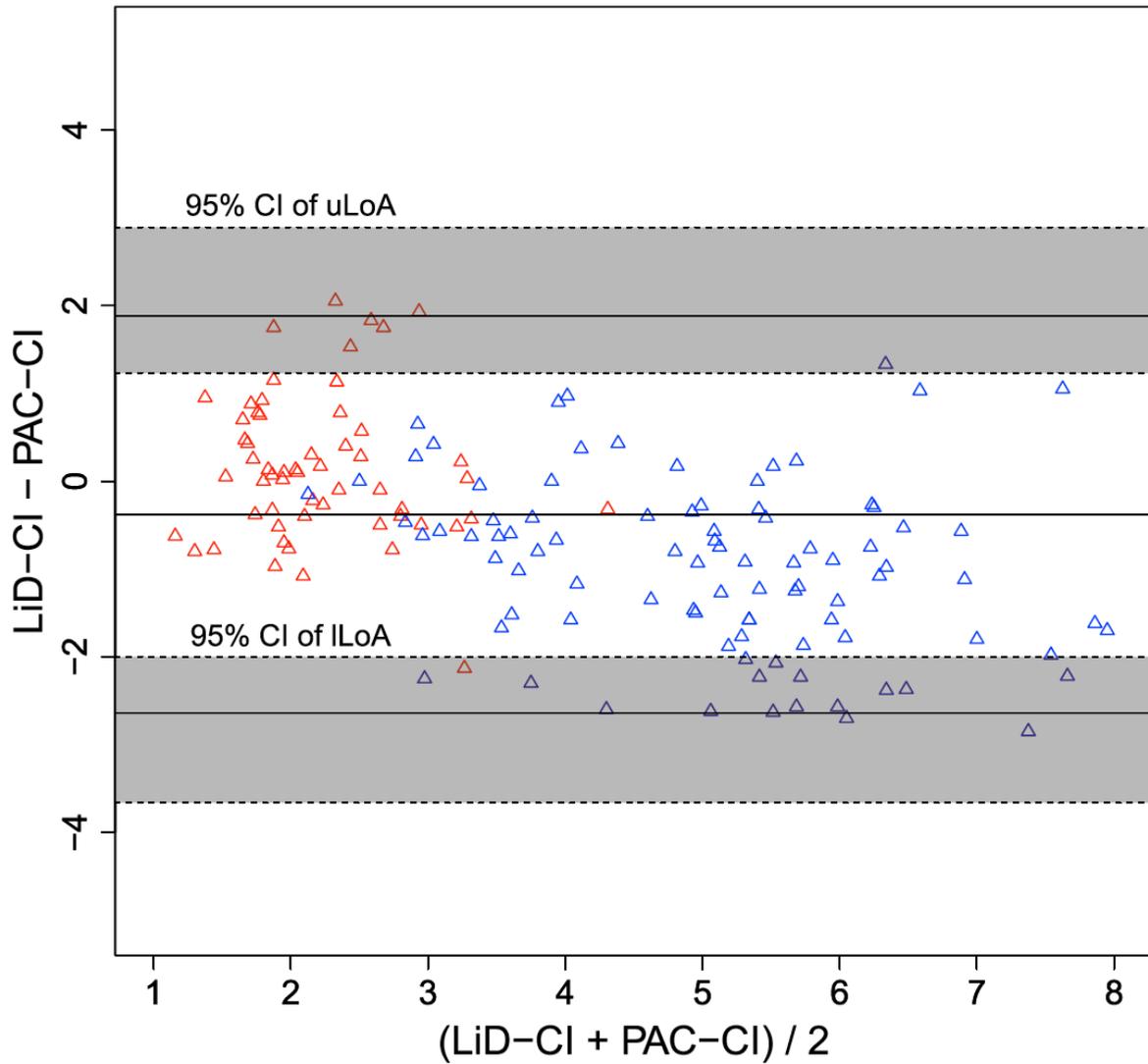
453 its of agreement (以下uLoAと略)、下限をlower limits of Agreement (以下lLoAと略)と呼ぶ。

454 uLoA、lLoAを含む灰色の領域はそれぞれの95%信頼区間を表す。uLoAは2.70(95%信頼区間は1.

455 82から4.07), lLoAは-3.59(95%信頼区間は-4.96から-2.72)であった。FT-CI = FloTrac®由来の

456 心係数。PAC-CI = 肺動脈カテーテルからの冷水希釈法による心係数。

457 FTにおけるBland-Altman分析の結果、CIが上がるに連れFTの測定値が実際よりも減ってしまう、系
458 統的バイアスが認められた。同様の報告に倣い対数変換、座標変換は用いていないままBland-Altman
459 分析を行うと、biasが $-0.45\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ でPEが74.4%であった。



460

461

図5. LiD-CIとPAC-CIで行ったBland-Altman分析

462

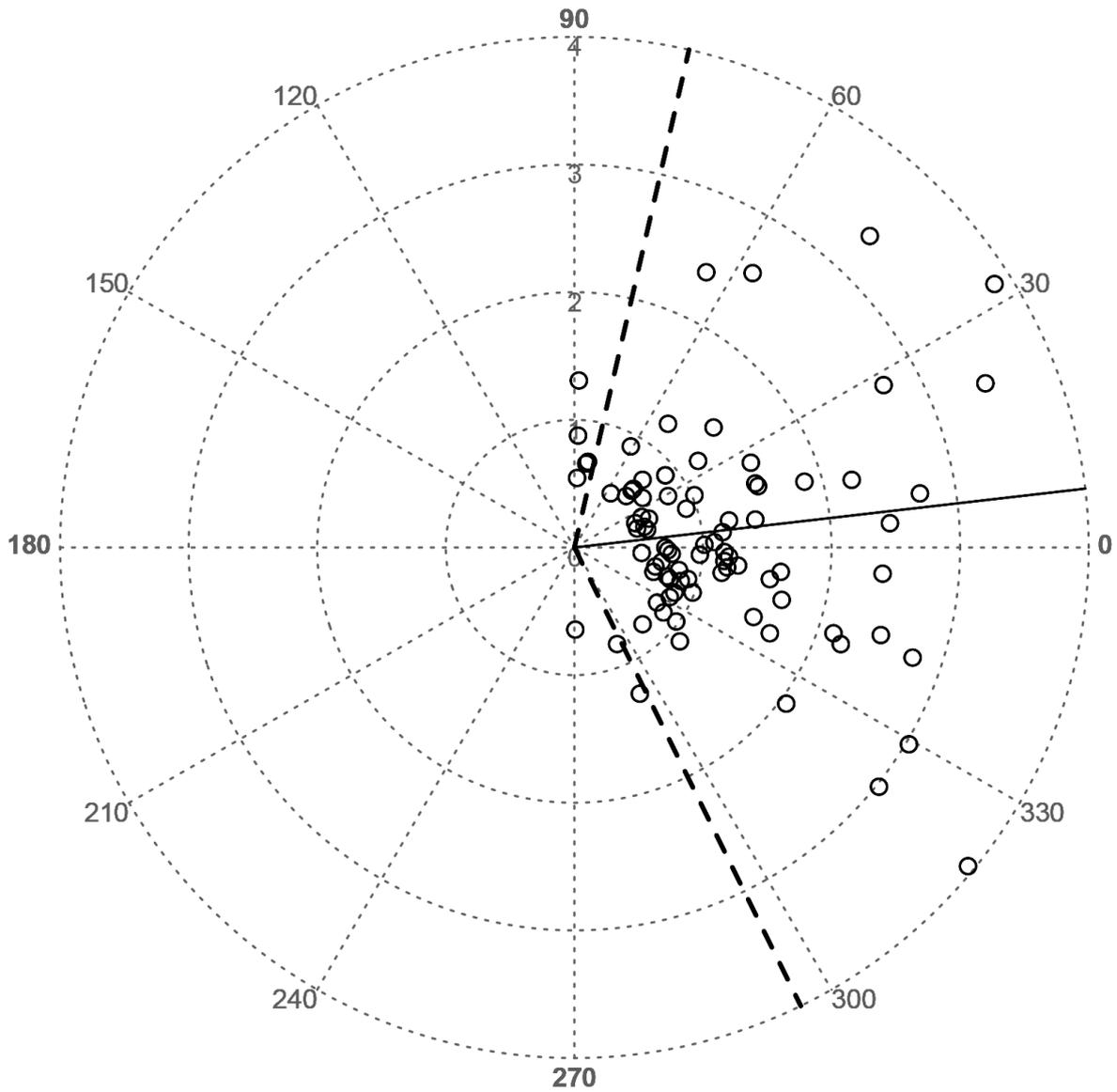
463 赤がOPCABで青がLDLTを表している。CIが上がるにつれLiD-CIの測定値は実際よりも減る傾

464 向が認められたが、その傾向はFT-CIよりも少なかった(FT-CI vs LiD-CI, $R = -0.71, -0.53$)。

465 uLoAは1.88(95%信頼区間は1.23から2.89)、lLoAは-2.64(-3.66から-2.00)であった。FT-CI = F

466 loTrac[®]由来の心係数。PAC-CI = 肺動脈カテーテルからの冷水希釈法による心係数。

467 図5はLiD-CIとPAC-CIでBland-Altman分析を行った結果である。CIが上がるに連れLiDの測定値が実
468 際よりも減ってしまう、系統的バイアスがFTと同様に認められたがその傾向はFTと比較すると弱か
469 った(FT-CI vs LiD-CI, $R = -0.71, -0.53$)。LiDにおけるBland-Altman分析の結果は、biasが $-0.38L$
470 /min/m²でPEが53.5%であった。
471



473

474

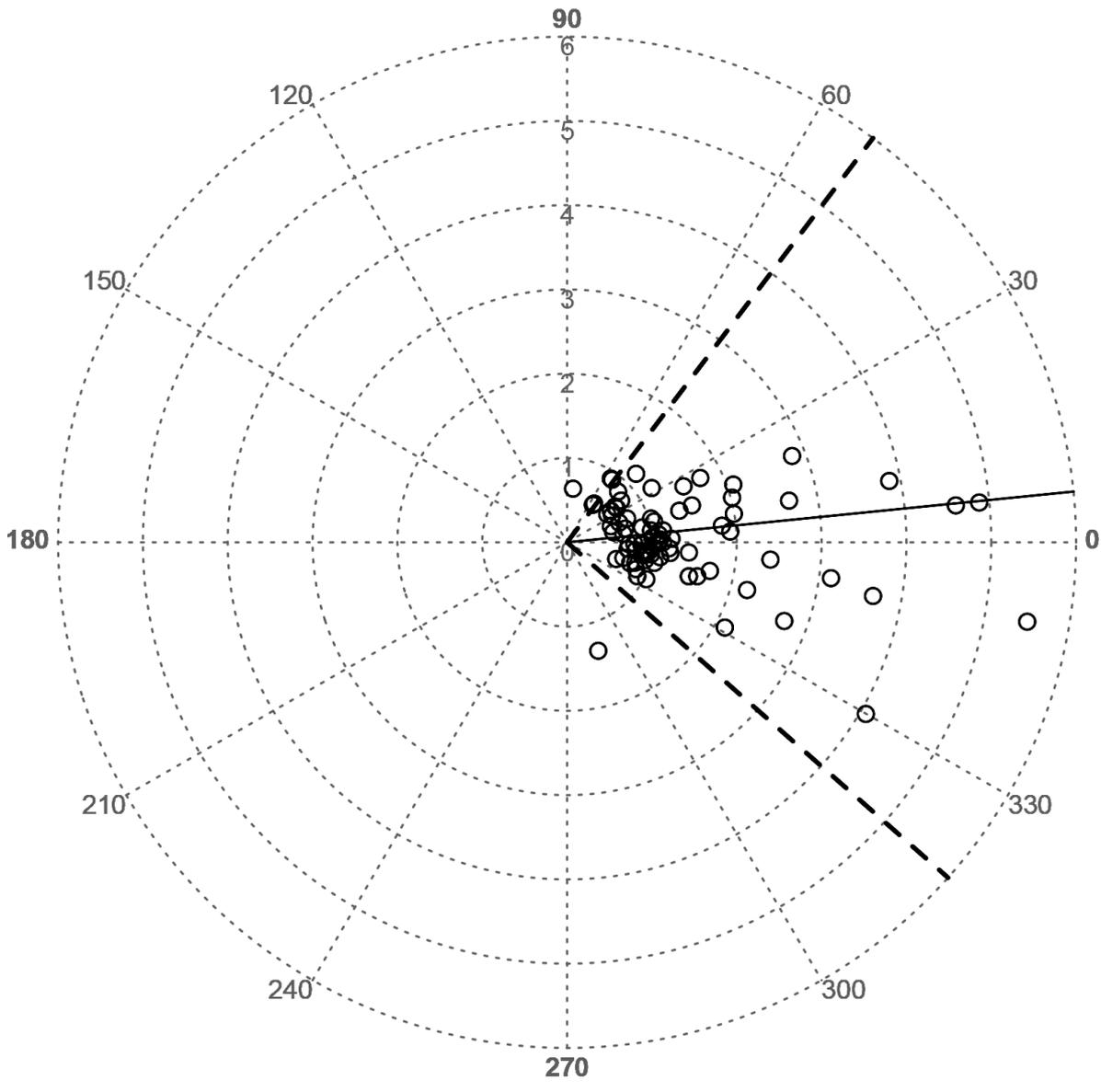
図6. FT-CIのpolar plot法(half moon method)

475

476 Cutoff値は $0.5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ に事前に設定し、除外されなかった88のデータポイントがプロットされてい

477 る。FT-CI = FloTrac®由来の心係数。

478 図6はFT-CIにおけるpolar plot法(half-moon method)の結果である。angular biasと、radial LoAはF
479 Tで 6.6° と -63.9° から 77.1° であり、事前に定めた追従性が良いとする条件を満たさなかった。



480

481

図7. LiD-CIのpolar plot法(half moon method)

482

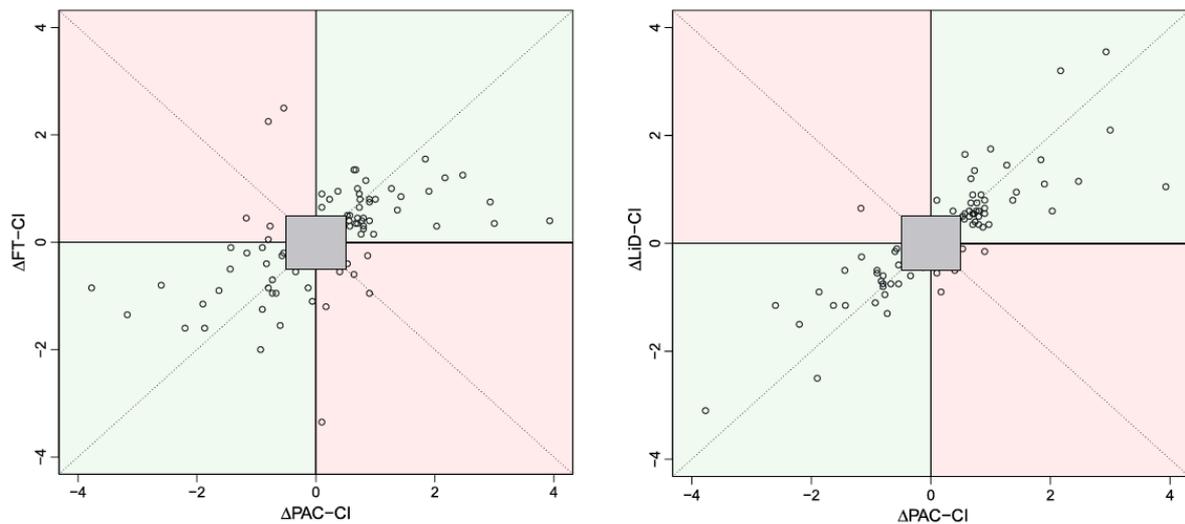
483

Cutoff値は0.5L/min/m²に事前に設定し、除外されなかった83のデータポイントがプロットされてい

484

る。 LiD-CI = LiDCOrapid[®]由来の心係数。

485 図7はLiD-CIにおけるpolar plot法(half-moon method)の結果である。angular biasと、radial LoAは
486 LiDで 5.8° と -41.6° から 53.1° であり、FT同様LiDも追従性が良いとする条件を満たさなかった。



488

489

図8. FT-CIとLiD-CIの4-quadrant plot法

490

491 149個のデータのうち、cut-off値を0.5L/min/m²と設定することでFTでは75個、LiDでは79個のデー

492 タが解析対象となった。灰色の領域がcut-offの範囲で、緑色の領域が増減の方向が正しい範囲、赤色

493 の領域が増減の方向が間違っている範囲である。ΔFT-CI = FloTrac[®]由来の心係数のタイムポイン

494 トごとの差。ΔLiD-CI = LiDCOrapid[®]由来の心係数のタイムポイントごとの差。ΔPAC-CI = 肺動

495 脈カテーテルからの冷水希釈法由来の心係数のタイムポイントごとの差。

496 図8はFT-CIとLiD-CIの4-quadrant plot法の結果である。CRはFTで84.0%、LiDで92.4%であり、LiD
497 でのみ追従性が良いとする条件(CR>92%)を満たした。*F* - testでFTとLiDについて互換性に差があ
498 るか検定したところ有意ではなかった($P = 0.09$)。

499 第6章 考察

500

501 本研究は、はっきりと異なった2種類の循環生理学的特徴を持つ状態を利用し、広いCI値の範囲でCO
502 測定装置の検証を行った初めての報告である。FTについては、CIが増えるにつれFT-CIが下がる関係
503 が認められ(Bland-Altman分析における相関係数、 $R = -0.71$)、この結果は今まで報告されてきた狭
504 いCO値の範囲で行われた検証結果(55, 63-66)と同様であり広いCIの範囲での互換性と追従性の検証
505 が可能であったことを示唆している。LiDにおいても同様な、CIが増えるにつれLiD-CIが下がる関係
506 が認められたがその関係は弱かった(Bland-Altman分析における相関係数、 $R = -0.53$)。

507 Bland-Altman分析の結果から、FTもLiDも Critchleyの基準を満たさずPACとの互換性は無いと判断
508 された。FTとLiDの互換性に差が無いとする帰無仮説の検証に関しては、FTに比べLiDの方がPE値は
509 小さく、LiDの方が互換性は高いことが示唆されたが、*F test*を行ったところ有意では無かった($P =$
510 0.06)ため、FTに比べLiDの互換性が良いと明確に示すことは出来なかった。

511 Trending abilityの検証では、FTのpolar plot法において、radial LoAが広く(-63.9° から 77.1°)追従
512 性が低いことが解った。この結果は4-quadrant plot法でも示唆された(CR 84%)。一方でLiDにおい
513 ては、FTよりも狭いradial LoA (-41.6° から 53.1°)と高いCR(92.4%)を示した。4-quadrant plot法
514 において事前に定めた追従性の基準(CRが92%以上)を満たし、LiDの追従性が良いことが示唆された。
515 FT-CIにおいてもLiD-CIにおいても、CIが増すにつれて過小評価をする傾向が観察され、動脈圧波形
516 分析を用いたCO値の推測に特有の問題であることが示唆された。

517 本研究結果は動脈圧波形分析をもちいた2機種に共通する、CIが増すにつれて過小評価する系統的誤
518 差を明らかとした。この誤差は線形変換で改善が可能であり、より互換性のあるアルゴリズムを作成
519 する上で役立つことが出来ると思う。今回の研究で示した、LDLTとOPCABを用いたCO測定器
520 妥当性評価方法は、今後とも開発されるCO測定器にも適応可能である。本研究分野で課題とされ
521 た、狭いCO値の特定の患者層でのみでしか検証がなされていないという批判を解決する、現実的な
522 手段の一つとして提案する。

523 第7章 本研究の限界

524

525 3種類のCO測定法はそれぞれCO測定が完了するまでの時間が異なるため、完全に同時刻での心拍出
526 量測定結果の比較が出来たわけでは無い。具体的にはPACを用いた冷水希釈法は測定開始から終了ま
527 で約3分必要とし、この3分間の平均を表している。FTについては20秒と1分おきに計算される2つのパ
528 ラメーターを使用している。LiDについては1心拍ごとにCOが計算される。私はこの3つのCO測定結
529 果を合理的に比較するため今までの報告(67)に倣い、PACを用いた冷水希釈法を開始してから終了す
530 るまでの約3分間に影響をあたうる測定値が15%以上変化したデータを全て使用しなかった。その上
531 でFTとLiDのCO測定については、冷水希釈法を始めたときと終わったときの測定値を平均した。

532 OPCABとLDLTという特殊な循環動態である患者さんを対象としてデータ収集を行った。CO測定装
533 置は、どのような循環動態(CO, SVR)であっても正確に測定出来るべきであるという前提に立ち、広
534 い範囲のCO測定値を利用すればその他全ての患者さんにもこの結果が適用できるという考えに基づ
535 いて今回の研究は意図されたが、本結果がOPCABとLDLT以外には当てはまらないのではという批
536 判には答えることは出来ない。しかし、このような特殊な循環動態において正確に測定出来ないの
537 あれば、心拍出量測定が必要な状況で正確に測定出来ない、と論じ本研究の意義を一定程度主張する
538 ことは可能と考える。

539 サンプルサイズは、LiDとFTの測定値が正規分布となる、測定値がすべて独立であるという仮定をお
540 いて、 F 検定を用いて18名以上と決定した。本法は一定の合理性を有していると考えるが前提のどち
541 らも満たしておらず、より正確なサンプルサイズの決定方法を用いる必要があると考える。Bland-Alt
542 man分析における一般的なサンプルサイズ決定方法は確立していない(55, 63-66)。同様の研究におい
543 ては、15-30名程度をサンプルサイズとしており、今回設定した20名というサンプルサイズは一定の
544 学術的前提を踏まえていると考える。

545 PEの計算は原理上、心拍出量測定の誤差が正規分布であることを想定しており、BlandとAltmanも対
546 数変換を使って正規分布とすることを勧めている。しかし、今回得られたデータでは系統的誤差が生
547 じ、正規分布では無かった。対数変換を行うとCritchley基準と比較が出来ず、今までの文献に倣いPE

548 をそのまま計算したため大きな値となったことは、認識する必要があると考える。

549 第8章 倫理基準への準拠

550 利益相反

551 この研究はLiDの日本における供給元である日本光電からの受託研究によって行われた。日本光電は
552 本研究のために4本のLiDに使用するカテーテルをサンプルとして提供し、LiDを2年間無償貸与した。
553 FTの供給元であるEdwards Lifesciences社も本研究において5本のCO-Set+®をサンプルとして東京大
554 学に提供した。どちらの企業も、本研究の研究計画、データ収集、分析、データの解釈、論文執筆、
555 投稿の決定に関与していない。

556

557 図の掲載許可

558 図1は、The American journal of cardiologyのライセンスを扱っているCopyright Clearance Center,
559 Inc.より掲載の許可を得た(Used with permission of The Journal of clinical investigation, from G
560 anz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of ca
561 rdiac output by thermodilution in man. The American journal of cardiology. 1971;27(4):392-6;
562 permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.) 。

563 この研究は朝元雅明によって発表された論文である「Reliability of cardiac output measurements us
564 ing LiDCOrapid™ and FloTrac/Vigileo™ across broad ranges of cardiac output values.」から図
565 の引用を行っている(DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9896-7>)。この論文はOpen Acces
566 sであり、Creative Commons Attribution 4.0 International Licenseのもと、図の引用が許可されてい
567 る。(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

569

570 1. Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring
571 using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* 2010;110(3):7
572 99-811.

573 2. Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac out
574 put monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg.* 111. United States2010. p. 1
575 180-92.

576 3. Harvey W. An anatomical dissertation upon the movement of the heart and blood in a
577 nimals: G. Moreton; 1894.

578 4. BLUMGART HL. The velocity of blood flow in health and disease: the velocity of blo
579 od flow in man and its relation to other measurements of the circulation. *Medicine.* 1931;10
580 (1):1-76.

581 5. Davies SJ, Vistisen ST, Jian Z, Hatib F, Scheeren TW. Ability of an arterial waveform
582 analysis-derived hypotension prediction index to predict future hypotensive events in surgical pa
583 tients. *Anesth Analg.* 2020;130(2):352-9.

584 6. Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistic
585 s to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput.* 1999;15(2):85-91.

586 7. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA. Reliability of the thermodilution method i
587 n the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(6):100
588 1-4.

589 8. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, et al. The ef
590 fectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically III patients. *JAMA.* 199
591 6;276(11):889-97.

592 9. Huang SJ. Measuring cardiac output at the bedside. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(3):

593 266-72.

594 10. Pang Q, Hendrickx J, Liu H-L, Poelaert J. Contemporary perioperative haemodynamic
595 monitoring. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2019;51(2):147-58.

596 11. Montenij LJ, de Waal EE, Buhre WF. Arterial waveform analysis in anesthesia and crit
597 ical care. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2011;24(6):651-6.

598 12. Thiele RH, Durieux ME. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: past, pres
599 ent, and future concepts. *Anesth Analg*. 2011;113(4):766-76.

600 13. Wacharasint P, Kunakorn P, Pankongsap P, Preechanukul R. Clinical validation of puls
601 e contour and pulse wave transit time-based continuous cardiac output analyses in Thai patient
602 s undergoing cardiac surgery. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(Suppl 1):S55-60.

603 14. Vetrugno L, Costa MG, Spagnesi L, Pompei L, Chiarandini P, Gimigliano I, et al. Un
604 calibrated arterial pulse cardiac output measurements in patients with moderately abnormal left
605 ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(1):53-8.

606 15. Biancofiore G, Critchley L, Lee A, Bindi L, Bisà M, Esposito M, et al. Evaluation of
607 an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients un
608 dergoing liver surgery. *Br J Anaesth*. 2009;102(1):47-54.

609 16. Páll A, Czifra Á, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinic
610 al approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(3):301-10.

611 17. Zou G. Confidence interval estimation for the Bland–Altman limits of agreement with
612 multiple observations per individual. *Stat Methods Med Res*. 2013;22(6):630-42.

613 18. Critchley LA, Yang XX, Lee A. Assessment of trending ability of cardiac output monit
614 ors by polar plot methodology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):536-46.

615 19. Saugel B, Grothe O, Wagner JY. Tracking changes in cardiac output: statistical consid
616 erations on the 4-quadrant plot and the polar plot methodology. *Anesth Analg*. 2015;121(2):514
617 -24.

- 618 20. Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison
619 studies. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician)*. 1983;32(3):307-17.
- 620 21. Squara P, Cecconi M, Rhodes A, Singer M, Chiche J-D. Tracking changes in cardiac
621 output: methodological considerations for the validation of monitoring devices. *Applied Physiol
622 ogy in Intensive Care Medicine 1*: Springer; 2012. p. 209-16.
- 623 22. Keill J. *Tentamina medico-physica ad quasdam quastiones, qua oeconomiam animale
624 spectant, accomodata; quibus accessit Medicina statica Brittanica*: Langerak; 1725.
- 625 23. Hales S. *Statistical essays: concerning haemastatics; or, an account of some hydraulick
626 and hydrostatical experiments made on the blood and blood-vessels of animals*. London: W Inn
627 ys and R Manby. 1733.
- 628 24. Hurst JW, Fye WB, Zimmer HG. Alfred Wilhelm Volkmann. *Clin Cardiol*. 2005;28(1
629 1):546.
- 630 25. Volkmann A. *Die Hämodynamik nach Versuchen*. von Breitkopf-Härtel: Leipzig. 1850.
- 631 26. Stewart GN. Researches on the circulation time and on the influences which affect it.
632 *The Journal of physiology*. 1897;22(3):159.
- 633 27. Fick A. Ueber die Messung des Blutquantum in den Herzventrikeln. *Sb Phys Med Ge
634 s Wurzburg*. 1870:16-7.
- 635 28. Grehant H, Quinquaud C. Recherches experimentales sur la mesure du volume de san
636 g qui traverse les poumons en un temps donne. *Compt Rend Sci Soc Biol*. 1886;30:159.
- 637 29. Zuntz N. Die Ernährung des Herzens etc. *Deutsche med Wochenschr*. 1892(6).
- 638 30. Forssmann W. Die sondierung des rechten herzens. *Klin Wochenschr*. 1929;8(45):2085
639 -7.
- 640 31. Klein O. Zur bestimmung des zirkulatorischen minutenvolumens beim menschen nach
641 dem fickschen prinzip. *Munchen Med Wochenschr*. 1930;77:1311-2.
- 642 32. Cournand A, Ranges HA. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Bi*

643 ol Med. 1941;46(3):462-6.

644 33. Dexter L, Haynes F, Burwell C, Eppinger E, Seibel R, Evans J. Studies of congenital
645 heart disease. I. Technique of venous catheterization as a diagnostic procedure. The Journal of
646 clinical investigation. 1947;26(3):547-53.

647 34. Swan H, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of
648 the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med. 1970;283
649 (9):447-51.

650 35. Marik PE. Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. Annals of intensive care.
651 2013;3(1):1-6.

652 36. Hamilton W, Moore JW, Kinsman J, Spurling R. Studies on the circulation: IV. Furthe
653 r analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pa
654 thological conditions. American Journal of Physiology-Legacy Content. 1932;99(3):534-51.

655 37. Hamilton W, Riley R, Attyah A, Cournand A, Fowell DM, Himmelstein A, et al. Com
656 parison of the Fick and dye injection methods of measuring the cardiac output in man. Americ
657 an Journal of Physiology-Legacy Content. 1948;153(2):309-21.

658 38. Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermo - diluti
659 on method. Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences: Transl
660 ation and Integration. 1954;39(3):153-64.

661 39. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measure
662 ment of cardiac output by thermodilution in man. The American journal of cardiology. 1971;27
663 (4):392-6.

664 40. Wiener RS, Welch HG. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the Uni
665 ted States, 1993-2004. JAMA. 2007;298(4):423-9.

666 41. Rowley KM, Clubb KS, Smith GW, Cabin HS. Right-sided infective endocarditis as a
667 consequence of flow-directed pulmonary-artery catheterization: a clinicopathological study of 55

668 autopsied patients. *N Engl J Med.* 1984;311(18):1152-6.

669 42. Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH, Alpert JS, Dalen JE. A community-wide assessme
670 nt of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest.*
671 1987;92(4):721-7.

672 43. Robin ED. The cult of the Swan-Ganz catheter: overuse and abuse of pulmonary flow
673 catheters. *Ann Intern Med.* 1985;103(3):445-9.

674 44. Guyatt GH, Tugwell PX, Feeny DH, Haynes RB, Drummond M. A framework for clin
675 ical evaluation of diagnostic technologies. *CMAJ.* 1986;134(6):587.

676 45. Guyatt G. A randomized control trial of right-heart catheterization in critically ill patie
677 nts. *J Intensive Care Med.* 1991;6(2):91-5.

678 46. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational s
679 tudies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55.

680 47. Dalen JE, Bone RC. Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA.* 1996;276
681 (11):916-8.

682 48. Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, Masuda J, Fuse M, Kobayashi N, et al. Cardiac output an
683 d circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit.* 1997;13(2):81-9.

684 49. Dark PM, Singer M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a me
685 asure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2004;30(11):2060-6.

686 50. Møller - Sørensen H, Graeser K, Hansen K, Zemtsovski M, Sander EM, Nilsson J. Mea
687 surements of cardiac output obtained with transesophageal echocardiography and pulmonary arte
688 ry thermodilution are not interchangeable. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(1):80-8.

689 51. 渡部哲也, 元田憲, 加藤紀久. 正常人の心拍出量と循環時間. *心臓.* 1973;5(8):1053-61.

690 52. Ball TR, Tricinella AP, Kimbrough BA, Luna S, Gloyna DF, Villamaria FJ, et al. Accu
691 racy of noninvasive estimated continuous cardiac output (esCCO) compared to thermodilution c
692 ardiac output: a pilot study in cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1128-32.

- 693 53. Thonnerieux M, Alexander B, Binet C, Obadia J-F, Bastien O, Desebbe O. The Ability of esCCO™ and ECOM™ Monitors to Measure Trends in Cardiac Output During Alveolar
694 Recruitment Maneuver After Cardiac Surgery: A Comparison with the Pulmonary Thermodilution
695 Method. *Anesth Analg.* 2015;121(2):383-91.
- 697 54. Parker KH. A brief history of arterial wave mechanics. *Med Biol Eng Comput.* 2009;4
698 7(2):111-8.
- 699 55. Hadian M, Kim HK, Severyn DA, Pinsky MR. Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Critical care.* 2010;
700 14(6):R212.
- 702 56. Umgelter A, Schmid RM, Huber W. Questionable design to validate the ProAQT/Pulsiflex
703 device. *Anesth Analg.* 2017;125(4):1417-20.
- 704 57. Laughlin KD, Sherrard DJ, Fisher L. Comparison of clinic and home blood pressure levels in
705 essential hypertension and variables associated with clinic-home differences. *J Chronic Dis.* 1980;33(4):197-206.
- 707 58. Fuller H. The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: a meta-analysis. *Clin Invest Med.* 1992;15(2):103-12.
- 709 59. Bein B, Renner J, Scholz J, Tonner P. Comparing different methods of cardiac output
710 determination: a call for consensus. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(8):710-.
- 711 60. Perrino AC, O'connor T, Luther M. Transtracheal Doppler cardiac output monitoring: comparison
712 to thermodilution during noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 1994;78(6):1060-6.
- 713 61. Perrino AC, Harris SN, Luther MA. Intraoperative Determination of Cardiac Output Using
714 Multiplane Transesophageal Echocardiography A Comparison to Thermodilution. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 1998;89(2):350-7.
- 716 62. Critchley LA, Yang XX, Lee A. Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 25. United States: 2011 Elsevier I
717

718 nc; 2011. p. 536-46.

719 63. Costa MG, Chiarandini P, Scudeller L, Vetrugno L, Pompei L, Serena G, et al. Uncali
720 brated continuous cardiac output measurement in liver transplant patients: LiDCORapid™ syste
721 m versus pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):540-6.

722 64. Schlöglhofer T, Gilly H, Schima H. Semi-invasive measurement of cardiac output base
723 d on pulse contour: a review and analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'a
724 nesthésie.* 2014;61(5):452-79.

725 65. Suehiro K, Tanaka K, Matsuura T, Funao T, Yamada T, Mori T, et al. The Vigileo-Fl
726 oTrac™ system: arterial waveform analysis for measuring cardiac output and predicting fluid r
727 esponsiveness: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(5):1361-74.

728 66. Ganter MT, Alhashemi JA, Al-Shabasy AM, Schmid UM, Schott P, Shalabi SA, et al.
729 Continuous cardiac output measurement by un-calibrated pulse wave analysis and pulmonary art
730 ery catheter in patients with septic shock. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(1):13-22.

731 67. Suehiro K, Tanaka K, Funao T, Matsuura T, Mori T, Nishikawa K. Systemic vascular
732 resistance has an impact on the reliability of the Vigileo-FloTrac system in measuring cardiac o
733 utput and tracking cardiac output changes. *Br J Anaesth.* 2013;111(2):170-7.

734