

学内グラント 終了時報告書

平成19年度 学内グラント報告書

呼気炭酸ガス分析による極低侵襲心拍出量測定法の開発

研究代表者 澤野 誠

(埼玉医科大学 総合医療センター 高度救命救急センター)

研究分担者 間藤 卓¹⁾, 中田 一之¹⁾,
西岡 利彦²⁾

【緒言】

心拍出量測定は集中治療, CCU, 麻酔など多くの領域において循環不全患者の管理に用いられている。しかしながら, 心拍出量測定法のGolden Standardである肺動脈カテーテルを用いた熱希釈法(以下「肺動脈カテーテル法」)による心拍出量のモニタリングが, 重症循環不全患者の予後を改善するか否かについては否定的なRandomized Controlled Trial (RCT)が相次いでいる(Harvey S, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. Lancet.2005 Aug 6-12;366(9484):472-7.など)。循環管理における心拍出量測定の有用性は広く認められているにもかかわらず, これらのRCTにおいて予後の改善が示されなかった最大の理由は, 肺動脈カテーテル法の侵襲が大きく, 合併症の頻度が高いことにある, という点で多くの報告は一致している。近年, 国内外にて肺動脈カテーテル法に替わるより侵襲の小さい心拍出量測定法として色素希釈法(DDG法), 炭酸ガス再呼吸法など数多くの試みが報告されているが, 精度, 再現性, 測定の煩雑さなどが問題となり, 臨床応用は進んでいない。

研究代表者(澤野)らは, 以前より非侵襲的検査法である呼気分析の血行動態モニタリングへの応用に取り組み, 一酸化炭素ヘモグロビン(CoHb)濃度の非侵襲連続測定法(CoHb-EGA法)を開発し, その循環赤血球量および循環血液量測定への応用を報告した(Sawano M, Mato T, Tsutsumi H. Bedside red cell volumetry by low-dose carboxyhaemoglobin dilution using expiratory

gas analysis. British Journal of Anaesthesia Vol.96 p186-94 2006)。さらに澤野は, CoHb-EGA法をCOHb希釈法に適用した非侵襲的心拍出量測定(呼気CO心拍出量測定法)の開発にとりくみ, 平成19年度より3年間科学研究費補助金の交付を受けている。

しかしながら, 呼気CO心拍出量測定法には, 中心静脈および動脈カテーテルが不要であり極低侵襲であること, COHbの分布が血管内に厳密に限定されることによる測定精度が高いこと, という大きな利点とともに, あらかじめ自己血を採血し, これをCOガスにて飽和した後静脈注射する必要がある手順が煩雑で測定に時間がかかること, COHbの血中半減期が長く, 短時間での繰り返し測定が困難なこと, などの難点がある。そこで澤野らは, さらなる低侵襲化ならびに, 繰り返し測定を可能とすることを目標として, 血中半減期が極めて短い炭酸ガス希釈法(重炭酸ナトリウム希釈法)による心拍出量測定法(呼気炭酸ガス心拍出量測定法)を考案した。

本研究は, 呼気炭酸ガス心拍出量測定法の測定精度の検証を, 肺動脈カテーテルを用いた熱希釈法との同時測定によりおこなうことを目的とした

【対象と方法】

1. 研究の対象

本研究開始に先立ち, 研究の計画, 対象, 方法, 予測される危険性, 説明と同意の方法などを埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会に提出し, その承認を既に得ている。(平成19年4月10日承認, 申請番号99)

本研究の対象は, 埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センターに研究期間中に入院した患者のうち, 循環管理のため診療上の必要性から肺動脈カテーテルを留置した患者で, 主治医の承諾を得た後, 本人またはその代理人に, 本研究の主旨, 方法, 予測さ

1) 埼玉医科大学 総合医療センター 高度救命救急センター
2) 埼玉医科大学 総合医療センター 心臓内科

れる危険性, 研究への参加を拒否した場合にも一切の不利益を受けないこと, 何時でも同意を撤回できること, などを研究代表者または共同研究者が文書により説明し同意を得た20名とした. また研究に必要な採血は, 診療上必要な採血時におこない, 本研究のために肺動脈カテーテルを留置することや, 採血をおこなうことはなかった.

2. 呼気炭酸ガス心拍出量測定法の手順

- 1) 末梢静脈より8.4%重炭酸ナトリウム溶液(メイロン)0.4 ml/kg (20-30 ml)を急速静注した.
- 2) 重炭酸ナトリウム溶液注入前後に, 図1に示したような, 一方弁マスク回路または人工呼吸器の呼吸回路(呼気側)にて呼気を分離し, 連続CO/CO₂濃度測定装置(株式会社タイヨウ製 Carbolizer mBA-2000)にて呼気中のCO/CO₂濃度を1秒毎に連続測定した.
- 3) 連続CO/CO₂濃度測定データより澤野が開発したReference Gas Method のアルゴリズムを用い, 論理的呼気CO₂濃度曲線(=肺循環血液中炭酸ガス濃度曲線)を得た(図2).
- 4) 重炭酸ナトリウム(炭酸ガス)注入量および肺循環血液中炭酸ガス濃度曲線よりStewart-Hamilton法にて心拍出量を算出した.

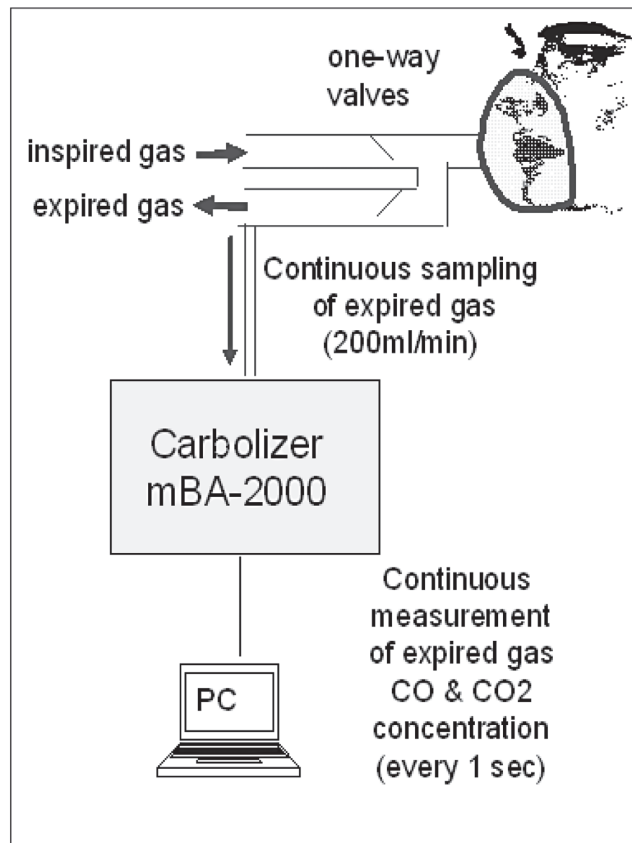


図1. 一方弁を用いた呼気の分離・採取およびCarbolizer mBA-2000によるCO・CO₂濃度の連続測定.

3. 統計的処理

呼気炭酸ガス心拍出量測定法および肺動脈カテーテル法(3回測定の平均値). にて同時測定した心拍出量のagreementをBland-Altman法により統計的に解析した.

【結 果】

表1に20例における, 呼気炭酸ガス法(ECO₂)ならびに肺動脈カテーテル法(PAC)により測定した心拍出量, 両者の平均(MEAN), 差(DIFFERENCE), 差の平均に対する百分率(% DIFFERENCE)を示す. 両法の差のbiasは+1.7 L/min, limits of agreementは-0.6 L/minおよび+3.9 L/minであった. 両法の差の平均に対する百分率では, biasは+20.6%, limits of agreementは+5.0%および+36.2%であった.

図3には, 呼気炭酸ガス法(ECO₂)ならびに肺動脈カテーテル法(PAC)により測定した心拍出量の差を縦軸に, 両法の平均を横軸にプロットしたBland-Altman diagramを示す.

図4には, 呼気炭酸ガス法(ECO₂)ならびに肺動脈カテーテル法(PAC)により測定した心拍出量の差の平均に対する百分率を縦軸に, 両法の平均を横軸にプロットしたBland-Altman diagramを示す. 図4には各プロットの回帰直線を示した.

【考 察】

近年, 肺動脈カテーテル法に替わる, より低侵襲な心拍出量測定法がいくつか開発されているが, いずれも中心静脈カテーテル, 動脈カテーテルのいずれかあるいは両方を必要とする技術である. それに足し, 本研究でとりあげた呼気炭酸ガス心拍出量測定法では, 唯一の侵襲は末梢静脈からの8.4%重炭酸ナトリ

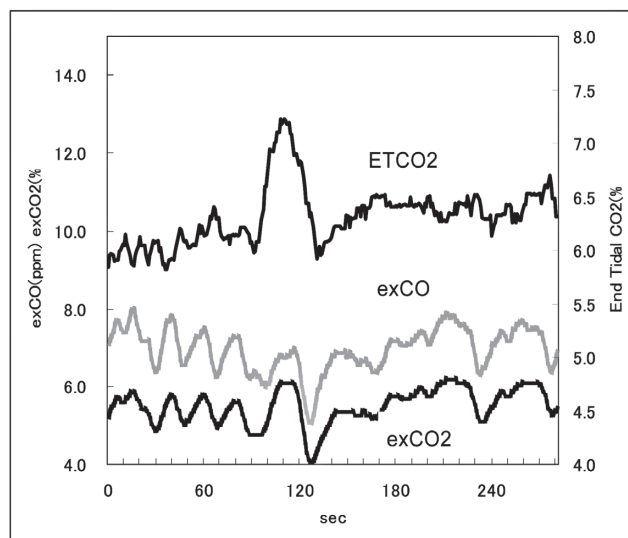


図2. 連続測定した呼気CO/CO₂濃度(exCO, exCO₂)および算出した呼気終末CO濃度(ETCO₂)曲線.

ウム液 25 ～ 36 ml の注入である。この量の重炭酸ナトリウム（商品名 メイロン注）は、薬事法で認められている用法・用量と比較しても少量であり、本法は圧倒的に安全かつ低侵襲である。

本研究にて示した呼気炭酸ガス法 (ECO2) ならびに

肺動脈カテーテル法 (PAC) により測定した心拍出量の差の平均に対する百分率 (% difference) の limits of agreement ($+20.6 \pm 15.6\%$) を、肺動脈カテーテル法による心拍出量測定値の再現性を示す coefficient of repeatability (文献的には $\pm 15 \sim 22\%$ 、本研究では $\pm$

表 1. 20 例における呼気炭酸ガス法 (ECO2) ならびに肺動脈カテーテル法 (PAC) により測定した心拍出量、両者の平均 (MEAN)、差 (DIFFERENCE)、差の平均に対する百分率 (% DIFFERENCE) を示す。

SUBJECT	ECO2 (L/MIN)	PAC (L/MIN)	MEAN (L/MIN)	DIFFERENCE (L/MIN)	%DIFFERENCE (%)
#1	5.3	4.5	4.9	0.8	16
#2	5.8	5.2	5.5	0.6	11
#3	7.8	6.8	7.3	1	14
#4	12.5	10.1	11.3	2.4	21
#5	13.2	10.5	11.9	2.7	23
#6	10.2	7.8	9.0	2.4	27
#7	5.8	4.6	5.2	1.2	23
#8	4.5	3.8	4.2	0.7	17
#9	5.8	5.4	5.6	0.4	7
#10	8.1	7.2	7.7	0.9	12
#11	8.5	6.8	7.7	1.7	22
#12	3.5	2.9	3.2	0.6	19
#13	6.4	5.4	5.9	1	17
#14	15.1	10.2	12.7	4.9	39
#15	11.2	8.9	10.1	2.3	23
#16	8.1	6.2	7.2	1.9	27
#17	7.2	5.7	6.5	1.5	23
#18	6.8	6.1	6.5	0.7	11
#19	12.1	8.9	10.5	3.2	30
#20	10	7.4	8.7	2.6	30

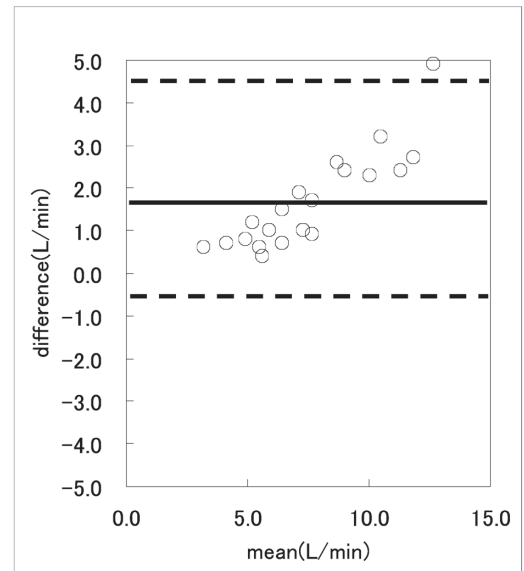


図 3. 呼気炭酸ガス法 (ECO2) ならびに肺動脈カテーテル法 (PAC) により測定した心拍出量の差 (difference) を縦軸に、両法の平均 (mean) を横軸にプロットした Bland-Altman diagram. 実線は bias を、点線は limits of agreement を示す。

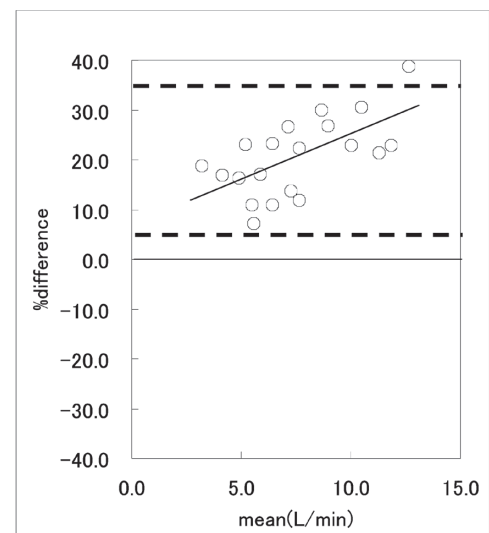


図 4. 呼気炭酸ガス法 (ECO2) ならびに肺動脈カテーテル法 (PAC) により測定した心拍出量の差の平均に対する百分率 (% difference) を縦軸に、両法の平均 (mean) を横軸にプロットした Bland-Altman diagram. 実線は一次曲線 (回帰直線) による bias を、点線は limits of agreement を示す。

17%)と比較すると、両法の間の大きなbiasを考慮しなければ、呼気炭酸ガス法による心拍出量測定精度(正確性)は、肺動脈カテーテル法と同等以上であると評価される。したがって、両法の間のbiasを補正すれば、心拍出量測定において呼気炭酸ガス法は肺動脈カテーテル法より低侵襲かつ低コストな代替法と充分なりうると結論される。

両法の間の比較的大きなbiasの原因は、静注された重炭酸ナトリウム溶液中の NaHCO_3 が肺動脈に達するまでの時間では、全量炭酸ガス(CO_2)に代謝・変換されないことにあると考えられる。静注された NaHCO_3 は、血中で Na^+ および HCO_3^- にイオン化され、ついで HCO_3^- が CO_2 と OH^- (H^+ と反応し消去)に代謝される過程で、 CO_2 が萌出される。この過程の反応速度は、血液の酸塩基平衡(pH)などにより変化しうる。心拍出量の高い例で、両法の較差が相対的に大きくなる(図4)現象は、高心拍出量のもとでは末梢静脈に注入された重炭酸ナトリウムが肺動脈に達するまでの時間が相対的に短く反応が進む時間が不足することにより説明される。

今後の課題としては、さらに肺動脈カテーテルとの対照試験を大規模におこない、両法の間のbiasについて様々な条件下でデータを蓄積し、補正式を確立することが挙げられる。このbias補正が可能となれば、呼気炭酸ガス心拍出量測定法の実用化ならびに臨床応

用への道が開け、循環不全患者に対する診療水準の向上のみならず、医療安全にも大きく寄与するものである。さらに尿素呼気試験とほぼ同等の安全さ簡便さにて心拍出量のリアルタイム測定が可能となることから、その低侵襲性を生かし、軽症患者や外来患者、さらにはスポーツの現場などまで、その応用範囲が広がることが期待される。

【研究成果リスト】

原著論文

- ・澤野誠 循環動態モニタリングへの呼気分析の応用 新しい低侵襲測定技術の開発安定同位体と生体ガス: 医学応用(1883-2393)1巻1号 Page32-8(2008.09)
- ・澤野誠 呼気分析による極低侵襲心拍出量測定法の開発 呼気生化学の進歩(1881-5987)10巻 Page11-5(2008.03)
- ・澤野誠 CO , その他 呼気一酸化炭素分析の心拍出量測定への応用 呼気分析は肺動脈カテーテルを超えるか? 呼気生化学の進歩(1881-5987)9巻 Page23-6(2007.03)

学会発表

- ・澤野誠, 間藤卓, 中田一之, 森脇龍太郎, 大森達人, 山口充, 堤晴彦 呼気分析を応用した極低侵襲心拍出量測定法の開発 第36回救急医学会総会 2008.10.13 ~ 15 札幌