

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659823

研究課題名(和文) 臨床応用を目指した低侵襲小児心機能モニターの開発

研究課題名(英文) Development of clinically applicable non-invasive cardiac function monitor for children

研究代表者

金本 真也 (KANEMOTO, SHINYA)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20513849

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果の概要(和文)：心電図の高周波数電位解析による、小児開心術後の非侵襲的心機能モニターの開発に関わる臨床研究を行った。心停止を伴う小児開心術後症例において、高周波数電位の推移を測定したところ、大動脈遮断解除後の心拍再開に伴い、高周波数電位が経時的に回復する現象を確認した。本研究の結果、高周波数電位の経時的な回復過程は、心機能の回復過程および術中心筋障害の程度と密接に関連していることが判明した。小児開心術後の心電図高周波数電位解析は、開心術後のリアルタイム低侵襲心機能モニターとして応用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Basic research on development of clinically applicable non-invasive cardiac function monitor in children was conducted by analyzing changes in high-frequency QRS potentials on electrocardiogram during pediatric cardiac surgery. Changes in high-frequency QRS potentials was measured before and after removal of aortic cross-clamp and return of spontaneous heartbeat in pediatric patients undergoing cardiac surgery. Progressive recovery of high frequency QRS potentials was confirmed after reinstatement of myocardial perfusion and degree of high-frequency QRS potential recovery was correlated with improvement in cardiac function and degree of myocardial injury during surgical procedure. Our findings suggest that measurement of high-frequency QRS potentials on electrocardiogram after pediatric open heart surgery is a useful monitor of cardiac function and may have potentials to become an effective non-invasive cardiac function monitor in postoperative open heart surgical children.

研究分野：心臓血管外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科

キーワード：先天性心疾患 高周波電位 小児開心術

様式 C-19、F-19、Z-19、(共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究背景

①動物実験において、心室の電気的活動を表す心電図高周波数 QRS 成分 root mean square 電位 (高周波数 RMS 電位; 以後 RMS 電位と略す) が、虚血再灌流後の左心室機能と連動してリアルタイムに変化していく事が確認されている。RMS 電位の変化は、細胞内カルシウム濃度の上昇と、アシドーシスによる心筋細胞間の gap junction における電位伝搬の遅延が原因と考えられ、この変化は可逆的である事が判明している。これら研究結果より、RMS 電位の連続測定が、リアルタイムで非侵襲的に心機能を明示するモニタリングとして活用できる可能性が示唆された。

②RMS 電位測定を開心術後の症例に行い、その有用性を検証する先行研究を行った。成人開心術後症例における RMS 電位測定の検討では、虚血再灌流後の心筋で RMS 電位の有意な減少が認められ、心機能の改善と共に RMS 電位が回復することが確認された。小児開心術後症例では、術中の心筋虚血時間を示す大動脈遮断時間と、心拍再開後の RMS 電位の回復時間との間に有意な相関を認めた。動物実験の知見から、未成熟な心筋細胞程、細胞内カルシウム濃度の上昇に伴う心筋障害を来しやすい事が判明しており、成人と比較して小児において RMS 電位の推移がより鋭敏な心筋障害の指標として活用できる可能性があると考えられた。

(2) 本研究の動機

①成人では開心術後に Swan-Ganz カテーテルを用いた連続的心拍出量測定による心機能モニタリングが行われている。小児の場合、開心術後周術期に心機能を測定する方法は非常に限定されている。成人と同様の手法によるカテーテルを使用した侵襲的測定法は、アクセスルートの問題や利用可能な機器の制限等により、恒常的に施行する事は困難である。血圧や中心静脈圧測定は、直接心機能を反映する指標とは言い難い。心臓超音波検査による心機能測定はリアルタイムかつ非侵襲的であるが、継続して行う事は困難であり、周術期の連続的心機能評価方法としての応用には限界がある。

②小児開心術後管理において、周術期の心筋障害およびその回復過程を非侵襲的かつリアルタイムで表示する、臨床応用可能な心機能モニターは、現在にいたるまで実用化されていない。心電図測定は、術後管理における最も普遍的かつ非侵襲的なモニタリング方法である。RMS 電位測定は、心電図測定の簡便性および非侵襲性を備えている。また、心筋細胞の電気的活動を非侵襲的に直接解析する方法であり、小児開心術後におけるリアルタイムな心機能モニターとして活用できる可能性がある。このような心機能モニターが実用化さ

れば、より安全で効率的な周術期管理を提供できる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) RMS 電位測定を、心停止を伴う小児開心術後症例に対して行い、RMS 電位の推移と心筋障害の指標となる biomarker 値の変化を対比させることにより、心筋障害の指標としての RMS 電位測定の有用性を評価する。

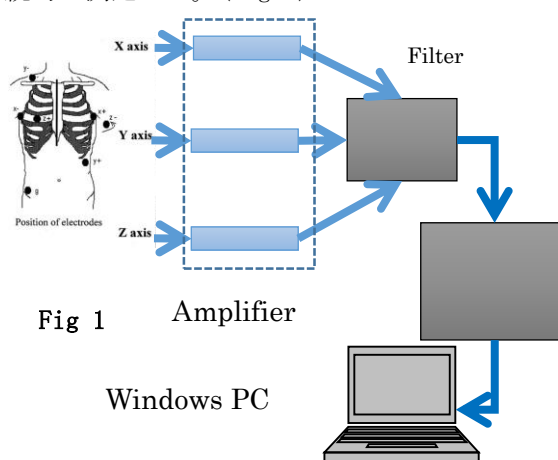
(2) 開心術後の血行動態、臨床的重症度(人工心肺作動時間、大動脈遮断時間、術後昇圧剤使用量、術後人工呼吸器管理期間、集中治療室滞在日数等)と術後 RMS 電位変化の比較を行う。RMS 電位測定値の推移と、上記指標の変化との連動性を比較検討する事により、術後 RMS 電位の変化と、手術侵襲による重症度との関連性を評価する。

3. 研究の方法

(1) 対象症例; 人工心肺を使用して開心術を行う小児先天性心疾患患者を対象とした。以下の症例は対象外とした; 術中に心停止を予定しない場合、18 歳以上、新生児症例、広範囲な皮膚病変等で心電図測定が不適当な症例、研究参加の同意を得られない場合。本研究の実施にあたり、該当する倫理委員会から研究実施の許可を得た後に、保護者に研究内容を説明して書面で研究参加の承諾を得た。

(2) RMS 電位計測;

①RMS 電位測定方法; 心電図用体表電極を、Frank 誘導 X、Y、Z 軸の位置で患者の体表面に装着した。得られた心電図波形は、周波数 Filter と amplifier を経た後に、Windows PC 上に on-line で入力され、Data Wave 社製 Sci-Works 波形解析システムを用いて周波数解析結果をリアルタイムに PC 上に表示かつデータを記録した。RMS 電位は、手術室入室後、執刀前から測定を開始して、術後 72 時間まで連続的に測定した。(Fig 1)



②周波数解析方法; Frank 誘導 X、Y、Z 軸電位に周波数フィルターをかけ、60Hz 以上の高周波数電位を抽出した。X、Y、Z 軸それぞれ 1 心拍毎に QRS 波形を得た後に、定量化を正確に

行うため、負の電位を正に転化する目的でそれぞれの軸の電位を二乗、加算してその peak 電位を RMS 電位として記録した。得られた RMS 電位実測値は電位の絶対値 (mV) として記録した。(Fig 2)

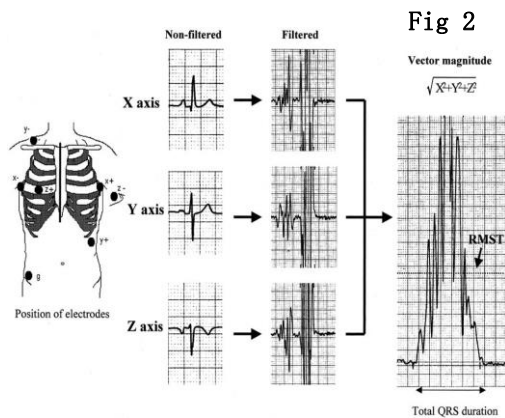


Fig 2

③血行動態、血液生化学指標；周術期の大動脈圧、中心静脈圧、心拍数を同時に記録した。また周術期管理の一環として適宜行われる、酸素分圧を含む動脈血液ガス分析データも入手した。心筋障害の指標として、血中クレアチニンキナーゼの心筋分画 (CK-MB 分画) を、手術前、手術中大動脈遮断解除直後および解除後 1、2、3、6、9、12 時間後、手術後 1、2、3 日目に測定した。

4. 研究成果

(1) 対象症例；14 症例で測定を行った。

①平均月齢は 20.5 ヶ月、平均体重は 7.5kg であった。症例 2 は手術後完全房室ブロックを併発して心室ペーシングを行ったため RMS 電位が計測できず以後の評価から除外した。症例 5 は単心室症に対して、姑息手術である Glenn 手術を行ったが、それ以外の症例は 2 心室修復による根治手術を行った。手術死亡症例はなかった。また RMS 電位計測に伴う有害事象は生じなかった。

	年齢 (y,m)	体重 (kg)	疾患名
1	2m	4.0	心室中隔欠損症
2	11m	8.8	ファロー四徴症
3	7y8m	21.0	心房中隔欠損症
4	8m	6.6	心室中隔欠損症
5	6m	6.0	単心室症
6	1m	3.4	心室中隔欠損症
7	5m	6.4	心室中隔欠損症
8	1m	3.7	心室中隔欠損症
9	1y4m	9.5	心房中隔欠損症
10	5m	4.3	房室中隔欠損症
11	11m	6.2	ファロー四徴症
12	2y2m	11.7	心室中隔欠損症
13	7m	5.2	心室中隔欠損症
14	1y	7.6	両大血管右室起始症

②手術時間は 273±67 分、人工心肺作動時間は 115±49 分、大動脈遮断時間は 64±40 分 (14-169) であった。

(2) RMS 電位測定結果；

①RMS 電位の実測値は症例毎に異なるため、症例間の比較を行う場合は %RMS 電位 (%RMS 電位=RMS 電位実測値/手術前基準電位) を算出して検討を行った。

②大動脈遮断解除後の %RMS 電位は、解除後 1 分で 22.0±12.5% と手術前基準電位と比較して有意に低下 (p<0.01) した後に、解除後 5 分、15 分、30 分でそれぞれ 35.4±15.4% (p<0.01)、53.3±18.9% (p<0.01)、66.8±18.6% (p<0.01) と経時的に上昇、遮断解除後 1 時間で 82.9±17.8% と手術前基準値と有意差のない水準まで回復した。その後解除後 9 時間で 95.5±30.0% まで上昇した後に解除後 24 時間で 79.3±28.7% と緩やかな低下傾向を認めた。(Fig 3) 解除後 48 及び 72 時間の %RMS 電位は 70.4±32.6%、76.4±44.6% と更に低下傾向を認めたが 24 時間値との有意差はなかった。

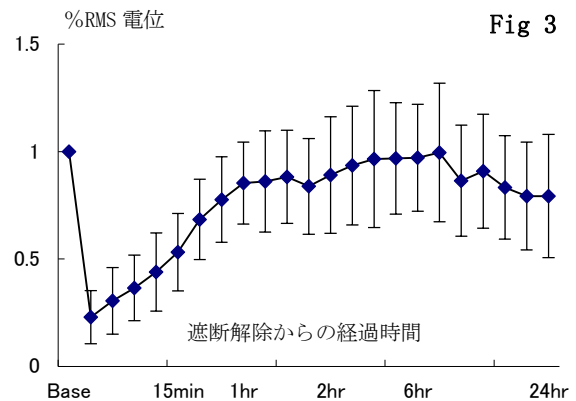


Fig 3

(3) RMS 電位と大動脈遮断時間との関係；

①大動脈遮断解除後の各測定 point での %RMS 電位と大動脈遮断時間間に有意な相関は認められなかった。

②2 つの %RMS 電位間の変化を %RMS 電位回復率 (A→B 間の回復率=(B-A)/A) として、大動脈遮

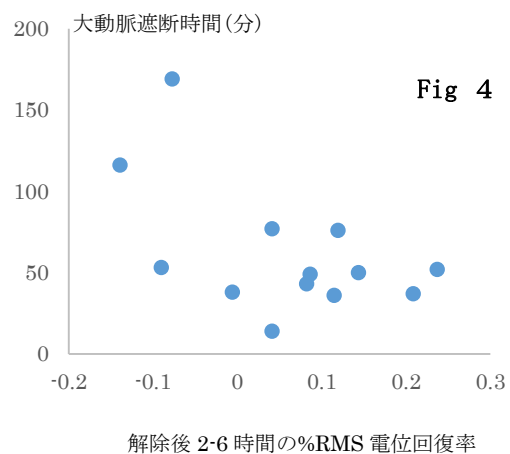
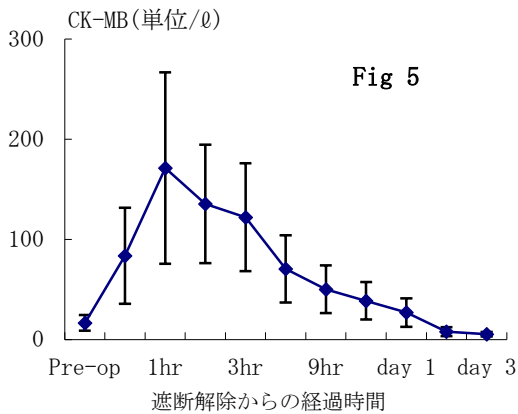


Fig 4

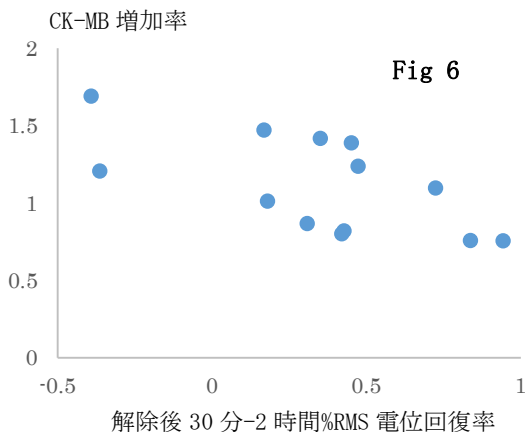
断時間との関係を比較した。大動脈遮断時間が長い症例程、遮断解除後2時間から6時間の%RMS 電位回復率が低い傾向が認められた。(r=-0.537, p=0.058; Fig 4)

(4) RMS 電位と CK-MB 分画との関係 ;

①CK-MB 分画は、大動脈遮断解除直後から上昇、解除後1時間で peak に到達した。(術前;16.6±7.8、遮断解除直後;83.6±12.8、1時間;171.1±95.6、2時間;135.3±59.2、3時間;122.1±53.9、6時間;70.6±33.6 単位/ℓ Fig 5) 大動脈遮断時間と解除後1時間のCK-MB 分画値との間に有意な相関を認めた。(r=0.902 p<0.01)



②大動脈遮断解除直後から解除後1時間までのCK-MB分画増加率と、遮断解除後30分から2時間までの%RMS電位回復率を比較した。%RMS電位回復率が大きい、すなわち%RMS電位の増加が大きい症例程、CK-MB分画の増加が少ない傾向が認められた。(r=-0.58 p=0.038 Fig 6) %RMS電位の回復が低い症例ほど、CK-MB分画値で示される心筋障害の程度が強く、%RMS電位の変化が術中心筋障害と連動して変化している可能性が示唆された。



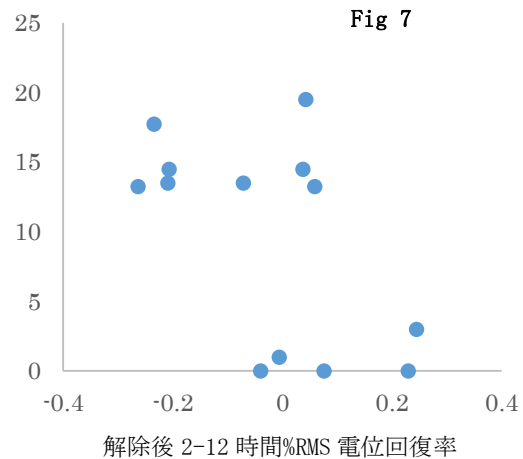
(5) RMS 電位と周術期昇圧剤使用量の関係 ;

①周術期の昇圧剤使用量 (γ/kg/min) を以下

の計算式に従って算出した。Inotrope score (IS) = Dopamine + Dobutamine + Epinephrine x 100 + Milrinone x 15

②大動脈遮断解除後2時間(89.1±271%)から12時間(86.4±25.9%)までの%RMS電位回復率と、遮断解除後48時間と72時間のISに有意な相関を認めた。(48時間;r=-0.599 p=0.031、72時間;r=-0.566 p=0.044 Fig 7) %RMS電位回復率の低い症例程、その後の周術期管理でより多量の昇圧剤を使用する傾向が認められた。尚、解除後2時間から72時間の平均動脈血圧には有意な変化は認められなかった。

解除後48時間IS



(6) 心筋保護法が%RMS電位に及ぼす影響 ;

①開心術中の心筋保護法は、14症例中9例で晶質液(crystalloid cardioplegia)、5例で血液含有保護液(blood cardioplegia)であった。

②%RMS電位値および%RMS電位回復率は、両者間で有意差を認めなかった。今回の研究では、心筋保護法の違いが%RMS電位に及ぼす影響を明らかにする事はできなかった。

(7) その他の比較検討結果 ;

①人工呼吸器管理期間および集中治療室滞在期間と、%RMS電位およびその回復率との間に有意な相関は認められなかった。

②術中の動脈血中カルシウム値とRMS電位の間には有意な相関は認められず、RMS電位値と血中カルシウム濃度との関連は、今回の研究では確認できなかった。

(8) 考察および本研究の課題 ;

①RMS電位測定の総括

心停止を伴う小児開心術後の症例において、大動脈遮断解除後の心拍再開に伴い、RMS電位が経時的に回復する事が確認された。RMS電位の変化は、心筋障害の指標であるCK-MB分画および術中心筋虚血時間を示す大動脈遮断時間と相関している事が認められた。以上より、RMS電位の経時的变化の観察が、小児開心術周術期における心機能モニターとして利用できる可能性が示された。

RMS電位測定による心機能モニターの特徴

は、測定 の 簡便性 と 非侵襲性 である。RMS 電位測定は、体表に市販の心電図電極を複数個貼付する事により、非常に低侵襲な方法で行う事ができる。電極貼付に伴う皮膚障害等が発生する可能性は非常に低く、本研究期間中に有害事象は発生しなかった。また、小児開心術後の患児は非常に繊細で易刺激性であるが、安静が維持できればそのような症例に対しても長時間、安定した測定が可能であった。貼付した心電図電極と電線に配慮すれば、日常の診療業務に支障を来す事はなく、十分実用可能であると考えられた。測定装置の構成も簡素であり、長時間に及ぶ連続測定および記録中に装置の不具合で計測が中断する事もなかった。また、Windows PC ベースなため、測定装置の凡庸性や将来の拡張性も高いと考えられる。

②RMS 電位測定 の 意義

大動脈遮断解除直後の心拍再開と共に、最低値を示した RMS 電位は、その後速やかに上昇して、解除後 1 時間でほぼ手術前の水準に回復した。本研究では、遮断解除後の RMS 電位の回復率と、大動脈遮断時間および心筋障害の指標である CK-MB 分画値との間に相関が認められた。我々の先行研究結果でも、%RMS 電位が手術前の基準電位に回復する時間と、大動脈遮断時間との間に有意な関係が認められている。

遮断解除後 2 時間から 3 時間まで回復傾向を示した RMS 電位は、その後解除後 72 時間まで低下する場合や、継続して回復傾向を示す場合等一定の傾向を示さず、症例毎に電位の推移に差異が認められた。開心術において、集中治療室帰室後から数時間後に最も心機能が低下する事が経験的に知られており、心筋の虚血再灌流障害がその一因と考えられている。心筋の虚血再灌流障害は、細胞内カルシウム濃度と密接な関係があることが示されている。回復した RMS 電位の再低下を認めた症例は、他の症例より虚血再灌流障害を強く受けている可能性がある。今回の研究では、遮断解除後 2 時間以降の RMS 電位の変化と、大動脈遮断時間および CK-MB 値との関連を明らかにする事はできなかった。RMS 電位の再低下の原因は今後の検討課題である。

③臨床における RMS 電位測定 の 応用

Swan-Ganz カテーテルに代表される、リアルタイムに心拍出量を測定できる心機能モニターは、静脈ルートの制限等で小児開心術後管理では一般的ではない。小児開心術後管理で応用できる、非侵襲的なリアルタイム心機能モニターは未だ開発されていない。

本研究より、大動脈遮断解除後 2 時間以降の RMS 電位回復率が、その後の昇圧剤使用量と関連していることが示された。%RMS 電位は、血圧や脈拍等より心機能の変化に鋭敏に反応している可能性があり、血行動態より先

行して推移する、心機能の指標として応用できる可能性がある。更なる検討が必要ではあるが、RMS 電位の変化をモニターする事により、その後の血行動態や昇圧剤の使用量を予測して、より安全で効率的な周術期管理が行える可能性が示唆されたと考えている。

④RMS 電位測定法の問題および改善点

小児の心拍出量は心拍数に依存するため、小児開心術後管理においてペースメーカーは頻回に使用される。ペースメーカーの電気的刺激は本測定に重大な影響を及ぼす可能性がある事が判明した。心室ペーシングの場合、RMS 電位を正確に測定する事は困難であり、現時点では心室ペーシング症例は本測定法の適応外であると考えられる。心房ペーシングは、ペーシング波形と RMS 電位波形を分離する事により測定可能であるが、pacing 波形と QRS 波形を認識して、自動的に分離する filter の開発が必要である。

医療機器や交流電源等からの artifact の混入も、RMS 電位測定に深刻な障害を及ぼす。本研究では、心電図電極から測定装置に至るリード線への遮蔽やアース装着等の対策を行ったが、artifact の混入を予防する事はできず、RMS 電位解析に大きな支障を来した。artifact 除去対策は今後の重要な課題である。脳波測定時の artifact 防止方法等は参考になると考えられる。

体動等に伴う筋電図の混入は、現時点では予防が困難である。小児は覚醒に伴い体動が激しくなる傾向があり、このような場合、安定した RMS 電位測定は不可能である。本研究でも、当初は術後 7 日目まで RMS 電位測定を行う予定であったが、対象症例の安静が維持できず、術後 3 日目以降の測定を断念した。小児開心術後は、薬剤等による鎮静を行う場合が多く、患児の安静が維持されている場合は比較的安定した測定が可能であった。

(9) 本研究の展望

RMS 電位の連続的モニタリングは、リアルタイムかつ非侵襲的に心機能を明示する新しい指標へと発展しうる可能性を秘めており、小児開心術周術期管理において、非常に有用な情報を提供することが期待できる。本研究で判明した課題や問題点を克服して、安定した RMS 電位測定を行えるように測定器具等の改良を行い、更なる症例の蓄積を経て実用化を目指す方針である。

5. 主な発表論文等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金本 真也 (KANEMOTO, SHINYA)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20513849

(2)研究分担者

松下 昌之助 (MATSUSHITA, SHONOSUKE)

筑波技術大学・保健科学部・准教授

研究者番号：70359579

榊原 謙 (SAKAKIBARA, YUZURU)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60192085

(3)連携研究者

なし