



Title	肝胆膵外科手術における周術期循環管理に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	水野谷, 和之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7148号
Issue Date	2021-12-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83862
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuyuki_Mizunoya_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 水野谷 和之

学位論文題名

肝胆膵外科手術における周術期循環管理に関する研究
(Studies on perioperative hemodynamic management
in hepato-pancreato-biliary surgery)

【第一章】

【背景と目的】肝切除術では、肝実質切除中の出血量を減らすために流入血遮断と輸液制限による低中心静脈圧（CVP）管理が用いられる。近年、輸液反応性の動的指標である 1 回拍出量変化率（SVV）が出血量減少に関する低 CVP の代用として注目されている。一方で、腹部手術では SVV や心係数などを内包した目標指向型管理（GDT）プロトコルによる循環管理の有用性が検討されているが、肝切除術全体に対して GDT を適応した研究はない。我々は新たに肝切除術に適した 2 相性 GDT プロトコルを作成し、SVV を指標とした輸液制限が術中出血量に与える影響を検討した。

【対象と方法】肝切除を受ける 50 名の患者に対して GDT による循環管理を行い（介入群）、対照群として低 CVP 管理下に肝切除を行った過去 66 例を用いた前後比較研究を行った。GDT プロトコルの SVV 値は肝切除完了前後で 13-18%、12%以下と変化させた。主要評価項目は術中出血量とし、出血量の分布が過去の症例（中央値 400ml）と比較して減少するかを検討するため、介入群のうち出血量が 400ml 未満の割合と既存値 50%を比較した。また、介入群と対照群の全症例について出血量関連因子を多変量解析で検討した。術中体液バランスと術後急性腎障害（AKI）の発生率を群間比較した。

【結果】介入群の出血量中央値は 220ml であり、400ml 未満の出血量で手術を完遂したのは 38 名（76%）であった。これは既存値 50%と比較して有意に高かった（95%信頼区間 62-87%、 $P < 0.001$ ）。多変量解析の結果でも、GDT プロトコル適応は出血量減少と関連していた（回帰係数 0.68、 $P = 0.031$ ）。術中の体液バランスは介入群で有意に少なかったが（2275 ml vs. 2681 ml、 $P < 0.001$ ）、術後 AKI の発生率に差は認めなかった（22.0% vs. 12.1%、 $P = 0.15$ ）。

【考察】本研究で $SVV \geq 13\%$ を目標とした輸液制限は、過去の低 CVP 管理と比較して肝切除術の出血量を減少させる可能性が示された。この理由として、絶対値の小さい CVP の測定に関わる正確性の問題点を示していると考ええる。GDT は SVV に加えて心係数や平均血圧の目標値を達成するように心血管作動薬の使用を行い、輸液制限下であっても最低限の臓器灌流が得られることを保証する。また、肝切除後の輸液負荷においても SVV は過剰な輸液の抑制に働く。しかし、出血量の減少や輸液量の減少が臨床転帰に与える影響は本研究では検討していないため今後の検討課題である。

【結論】二相性の SVV 目標値を用いた GDT プロトコルの適用は従来の低 CVP 管理と比較して肝切除術の出血量を減少させる可能性がある。

【第二章】

【背景と目的】第一章の検討において、肝切除術後には術直後のみ血清クレアチニン（sCr）値が上昇するごく一過性の AKI が比較的多く見られた。このような超一過性の術後 AKI の臨床的意義は不明であるため、肝切除後の AKI を 2 つのサブタイプに分けて検討した。

【対象と方法】肝切除術を受けた 750 名を対象として、術後 AKI を（1）術後採血で AKI と診断されるが術翌日には診断基準を離脱している very transient AKI（vtAKI）、（2）術後採血に関わらず術翌日以降に AKI と診断できる non-transient AKI（ntAKI）、の 2 つに分けて特徴を検討した。AKI は KDIGO の sCr の基準を用いて術後 3 日目までに診

断されたものと定義した。

【結果】術後 AKI は 135 名 (18%) に発生しており、vtAKI は 82 名、ntAKI は 53 名であった。術後 AKI 全体のリスク因子として男性、BMI、術前腎機能、高血圧、糖尿病、手術時間、術中尿量の 7 つが見出されたが、男性・高血圧は vtAKI のみ、BMI・術前腎機能・手術時間は ntAKI のみに関連していた。また、ntAKI のみが術後合併症、入院期間延長、退院時腎機能の悪化に関連していた。

【考察】術直後の採血のみで診断基準を満たす術後 AKI (本研究の vtAKI) は、発生数が多いが臨床転帰に与える影響は小さいことが分かった。臨床経過に与える影響やリスク因子の違いを考えた場合、肝切除後の AKI を検討する際は、vtAKI と ntAKI を区別して行うべきである。

【結論】肝切除後の AKI 発生率は 18% と高かったが、約 2/3 はごく一過性であり、臨床上の重要性が低いと考えられた。

【第三章】

【背景と目的】近年、重症患者におけるマクロ循環とミクロ循環の乖離が指摘されている。微小循環の調節は血管内皮細胞によって行われるが、大侵襲手術は血管内皮細胞機能低下を引き起こす可能性がある。大侵襲腹部外科手術の代表である肝胆膵手術において、近赤外分光法 (Near-infrared spectroscopy : NIRS) と血管閉塞試験 (Vascular occlusion test : VOT) を組み合わせ、微小血管反応性 (Micro vascular responsiveness : MVR) の変化を観察した。

【対象と方法】8 時間以上の肝胆膵手術が予定された 50 名に対して、手術開始直前および終了直後に、大腿部を駆血し 3 分後に解除して足底で組織酸素飽和度 (StO₂) の一連の変化を観察した。微小血管反応性は駆血解除後の StO₂ の回復速度 (Rec StO₂) および最大値までの到達時間 (tM) で判定した。MVR の低下が術後の短期アウトカムに与える影響を POMS (Post-operative morbidity surgery) スコアを用いて検討した。また、MVR 低下と関連する周術期因子を探索的に検討した。

【結果】手術前と比較して手術後には相対的に MVR が低下していた (RecStO₂: 0.89 [0.62-1.41] vs. 0.74 [0.58-1.06] %/秒、P=0.009、tM: 41.3 [35.5-56.5] vs. 57.9 [42.9-71.0] 秒、P=0.002)。術前と比較して、術後は心拍数、心係数および体温が高かったが、収縮期血圧や平均血圧には差は認めなかった。MVR の低下の有無によって 2 群に分けて検討したが、術後 POMS スコア、背景因子や術中循環指標には差を認めなかった。

【考察】肝胆膵長時間大手術によって MVR は低下することが示されたが、その変化はマクロ循環指標とは関連がなかった。一方で、MVR 低下と臨床転帰には関連が無く、有意な関連因子も見つからなかった。VOT+NIRS で観察される MVR の低下は、血管内皮細胞の機能低下による一酸化窒素等の放出が低下した結果を示していると考えられる。このような状況では、微小循環の調整性が損なわれ微小循環障害を生じる危険性がある。実際に、敗血症患者や心臓手術後患者においては、MVR 低下と臨床転帰の関連を示す報告がされている。しかし、腹部手術においてはこれまで報告がなく、本研究でもアウトカムとの関連を示すことは出来なかった。本研究では、MVR 低下の有無にかかわらず、血圧や心拍出量というマクロ循環指標が良好に保たれていたために臨床転帰に影響しなかった可能性があり、不十分なマクロ循環に MVR 低下が合併した場合の影響は不明である。

【結論】肝胆膵長時間手術前後で MVR は相対的に低下するが、マクロ循環指標が維持されていれば臨床転帰に与える影響は限定的である可能性が高い。