



| | |
|---------------------|---|
| 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_review.pdf, 審査の要旨 |



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 水野谷 和之

主査 教授 坂本 直哉
審査担当者 副査 教授 谷口 浩二
副査 准教授 七戸 俊明

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)

近年、腹部大手術における目標指向型循環管理（GDT）の有用性が報告されているが、肝切除に GDT を適用した研究はほとんどない。申請者は肝切除時の輸液制限指標に 1 回拍出量変化率（SVV）を用いた GDT プロトコルを適応し、従来の低 CVP 管理に比べて術中出血量が減少する可能性を示した。また、肝切除直後の一過性血清クレアチニン（sCr）値上昇で診断される急性腎障害（AKI）は、翌日以降も遷延する AKI と比べて臨床的重要性が低いことを初めて報告した。さらに、肝胆膵手術の侵襲によってマイクロ循環調節指標である微小血管反応性（MVR）が低下することを示したが、マクロ循環指標が適切に保たれている限り MVR 低下は臨床転機に影響しないことが示唆された。

審査にあたり、まず副査の谷口教授から、第 2 章の vtAKI は病的意義が無いと考えて良いか質問があり、申請者は研究結果からはそう判断すると回答した。さらに、vtAKI と ntAKI は病態が異なる可能性があるが、その点をどう考察するかと質問があった。申請者は、vtAKI は切除中の hypovolemia が原因の一過性 sCr 値上昇で、その後の適切な輸液で翌日には改善するため腎臓への影響は軽微で、ntAKI は術後に悪化するため腎臓自体への傷害が考えられると回答した。また、この 2 つは早期に鑑別可能か質問があり、申請者は近年複数の腎臓バイオマーカーが使用可能となり、術直後の測定値の多寡で vtAKI と ntAKI の判別が可能かもしれないと回答した。最後に、第 3 章でのマクロ循環とマイクロ循環の乖離をどう考えるか質問があり、申請者は本検討はマクロ循環自体ではなくその調節障害を調べており、血流が減少した場合に血管内皮細胞の微小循環調整能が低下していればマイクロ循環は不十分になりうると回答した。

続いて、副査の七戸准教授から、vtAKI は関連因子が男性や高血圧であることから術中の腎血流減少による一過性現象で、AKI と異なる病態ではないかと質問があった。申請者は、その可能性はあり、sCr 値の診断基準では AKI と診断されるため、術翌日以降に診断される場合を真の AKI と扱うべきかもしれないと回答した。次に、第 3 章で MVR 低下の機序を血管内皮の一酸化窒素放出低下と説明しているが、周術期には間質浮腫や血管作動薬の使用等の修飾でより複雑な機序を呈するのではないかと質問があった。申請者は、MVR は侵襲を受けていない患者や健常人を中心に他の指標との相関性が検討されてきたため、手術患者での測定妥当性や解釈は疑問点が残ると回答した。また、第 1 章の出血量関連因子の多変量解析で対数変換を行った意図について質問があり、申請者は回帰分析の残

差の正規分布を担保するため統計専門家の助言に基づいて行ったと回答した。さらに、博士論文表 2 のタイトル中の「説明変数」は「目的変数」の誤りだと指摘いただいた。加えて、多変量解析結果に示される切片 (INTERCEPT) の意味について質問があった。申請者は、回帰分析で決定された関数で各説明変数の項が全てゼロであるときの値であると回答した。

最後に、主査の坂本教授から、低 CVP 管理は最新ガイドラインでもゴールドスタンダードだが、本研究では出血量が少ない GDT 群の CVP は必ずしも低 CVP 群より低くなく多変量解析でも CVP は出血量と関連が無かったが、どう考えるかと質問があった。申請者は次のように回答した。CVP と出血量が関連しない点は既存のエビデンスと矛盾するが、理由の 1 つに CVP 測定の信頼性の問題を考えている。CVP 測定基準点は本研究の第 4 肋間中腋窩線以外にも複数あり、どの基準点を用いるべきか定まっていない。低 CVP 管理の問題ではなく、CVP を正確に測定する方法論の問題と考えており、当院の術中 CVP 測定の不正確性があるかもしれないと回答した。それを踏まえ、坂本教授から、理論上は出血が肝静脈 backflow に依存するのは間違いなく、患者ごとに正確に固定した基準点で測定すれば CVP と出血量は相関するはずであること、SVV の有用性を示すにはさらに科学的根拠が必要であると指摘をいただいた。次に、vtAKI を真に AKI として扱うべきか、sCr 以外の腎機能のマーカー、例えば古典的には BUN、最近ではシスタチン C などには注目したかと質問があった。申請者は、本研究は後方視的研究で既存のデータしか利用できなかったと述べ、BUN は全例で測定されていたが sCr とほぼ同様の推移を示していたと回答した。さらに、今後の展望として NGAL や L-FABP 等の新規腎バイオマーカーが利用可能かもしれないと回答した。

この論文は、肝胆膵手術の周術期循環管理について、新しい GDT プロトコルの有用性やマイクロ循環指標の変化を初めて報告したこと、新たな視点で術後 AKI を検討したことが高く評価され、今後の当該分野における麻酔管理の向上に貢献することが期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が論文博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。