HOKKAIDO UNIVERSITY

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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.r7148
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83863
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuyuki_Mizunoya.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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)

2021 年 12 月

北 海 道 大 学

水 野 谷 和 之

学　位　論　文

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)

2021 年 12 月

北 海 道 大 学

水 野 谷 和 之

目次

発表論文目録および学会発表目録 1

略語表・用語解説 2

緒言 3

第一章　肝切除術中の目標指向型循環管理が術中出血量に与える影響の検討 4

1. 緒言 4

2. 方法 6

3. 結果 11

4. 考察 15

第二章　肝切除術後の急性腎障害：診断のタイミングによる分類に基づく解析 18

1. 緒言 18

2. 方法 19

3. 結果 22

4. 考察 29

第三章　肝胆膵大手術が微小循環反応に与える影響の検討 32

1. 緒言 32

2. 方法 33

3. 結果 37

4. 考察 41

総括 45

謝辞 47

利益相反 48

文献 49

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Mizunoya K, Fujii T, Yamamoto M, Tanaka N, Morimoto Y.

   Two-stage goal-directed therapy protocol for non-donor open hepatectomy: an interventional before-after study. J Anesth. 2019;33:656-664. PMID: 31583432

2. Mizunoya K, Yagi Y, Kamachi H, Kamiyama T, Morimoto Y, Taketomi A.

   Diagnostic timing dependent characteristics of acute kidney injury following hepatectomy: a retrospective historical cohort analysis. HPB(Oxford). 2021;18:S1365-182X(21) Online ahead of print. PMID: 34092494

3. Mizunoya K, Yagi Y, Morimoto Y, Hirano S.

   Altered microvascular reactivity assessed by near-infrared spectroscopy after hepato-pancreato-biliary surgery. J Clin Monit Comput. 2021;Apr 7. Online ahead of print. PMID: 33829357

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 水野谷和之，藤井知昭，山本真崇，田中暢洋，森本裕二

   肝切除術における目標指向型循環管理（goal-directed therapy: GDT）が術中出血量に与える影響　第 65 回日本麻酔科学会学術集会、横浜、2018

2. 水野谷和之，森本裕二

   肝切除術後の急性腎障害－発症のタイミングに注目したリスク因子の検討－

   第 66 回日本麻酔科学会学術集会、神戸、2019

3. 八木泰憲，水野谷和之，森本裕二

   腹部大手術が微小循環反応性に与える影響の検討

   第 67 回日本麻酔科学会学術集会、WEB 開催、2020

略語表・用語解説

本文中及び図表で使用した略語は以下の通りである。

AKI：acute kidney injury、急性腎障害
vtAKI：very transient acute kidney injury、超一過性の急性腎障害（本文で定義）
ntAKI：non-transient acute kidney injury、vtAKI以外のAKI（本文で定義）
ASA-PS：American Society of Anesthesiologists physical status、米国麻酔科学会術前状態分類
BIS：Bispectral index、BIS値（全身麻酔中の鎮静の指標）
BMI：body mass index、肥満指数
CI：cardiac index、心係数
CKD：chronic kidney disease、慢性腎臓病
CVP：central venous pressure、中心静脈圧
GDT：goal-directed therapy、目標指向型循環管理
HES：hydroxyethyl starch、ヒドロキシエチルデンプン
KDIGO：Kidney Disease: Improving Global Outcomes、腎臓病診療ガイドラインに関する国際機関の名称
MAP：mean arterial pressure、平均血圧
NIRS：near-infrared spectroscopy、近赤外線分光計
NO：nitrous oxide、一酸化窒素
PEEP：positive end-expiratory pressure、呼気終末陽圧
POMS：postoperative morbidity survey、POMS（スコア）
$RecStO_2$：recovery rate of tissue oxygen saturation、組織酸素飽和度回復速度
sCr：serum creatinine、血清クレアチニン
StO_2：tissue oxygen saturation、組織酸素飽和度
SVV：stroke volume variation、1回拍出量変化率
VOT：vascular occlusion test、血管閉塞試験

緒言

近年の医療機器の進歩、手術手技や麻酔管理の向上によって、超高齢者や重篤な合併症を有するハイリスク患者集団に対しても侵襲的な外科手術が行われるようになっている。このような背景において、周術期の合併症は、軽度であっても入院期間延長や医療コストの増加に影響することが示されている。麻酔科医にとって、術中のみならず術後合併症の減少を意識した術中管理を行うことは重要な責務である。

周術期の循環管理では、手術侵襲や全身麻酔等による循環血液量の変化を適切に補正し、組織灌流を維持することが求められる。術後合併症の発生には組織低灌流が関与していると報告されているため、適切な術中循環管理は呼吸管理と並び、麻酔科医が担う全身管理の柱である。2000年代に入り、動脈圧波解析心拍出量に代表される低侵襲な血行動態モニタリングシステムが登場したことによって、従来用いられていた血圧や尿量という指標だけでなく、心拍出量の維持を意識した循環管理が行われるようになった。また、以前から指摘されていた過剰輸液の弊害を回避するため、輸液反応性の指標として1回拍出量や脈圧の呼吸性変動を利用した動的パラメータが用いられるようになった。そのような潮流の中で、これらのパラメータを使用しプロトコル化された循環管理である目標指向型管理（goal-directed therapy：GDT）の腹部手術における有用性が報告され、ハイリスク患者を中心にエビデンスが蓄積しつつある。一方で、非ハイリスク患者集団や個別の手術ごとの有用性に関する知見は不足している。さらに、近年は周術期や重症患者のミクロ循環の障害にも関心が集まっており、マクロ循環とミクロ循環の連動性を含めて様々な研究が行われている。

肝胆膵外科手術は代表的な長時間高侵襲腹部手術であり、しばしば術中の循環管理を複雑かつ困難にして麻酔科医を悩ませる。その中で、膵頭十二指腸切除術に対してはこれまでに複数のGDT研究が行われてきた一方で、肝切除術に対して行われたGDT研究はほとんどない。この理由として、肝臓手術は他の腹部手術とは異なる循環管理、すなわち、切除前に輸液制限を適用して肝切離中の出血を減少させ、切除完了後に輸液負荷を行って血管内容量を回復させる必要がある点が挙げられる。

以上のことを踏まえ、本研究では以下の検討を行った。

第一章では、私が新たに作成したGDTプロトコルに基づいた循環管理を肝切除術に適応し、主に術中出血量減少効果を検討した。また、第二章では、肝切除術後の代表的な周術期合併症である急性腎障害について、新しい視点に基づいた分類を行い、臨床的な意義を検討した。第三章では、肝胆膵大手術の手術侵襲により微小循環が受ける影響について、微小血管反応性という指標を用いて検討した。

第一章　肝切除術中の目標指向型循環管理が術中出血量に与える影響の検討

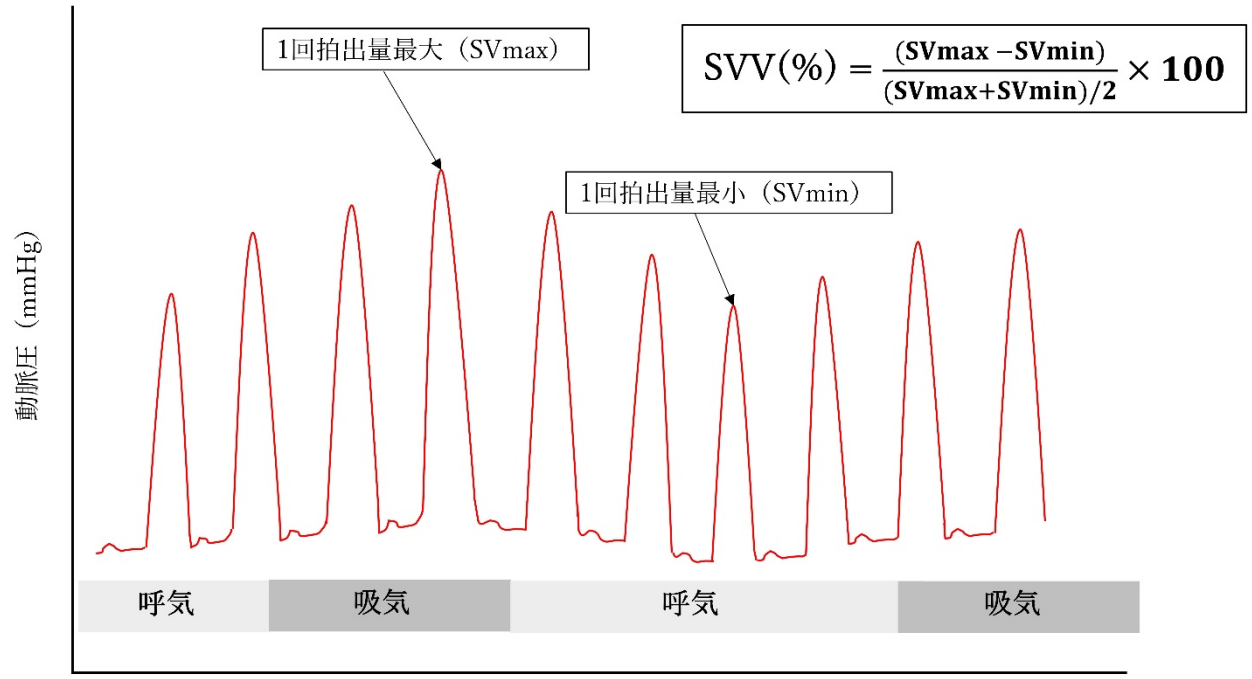
1. 緒言

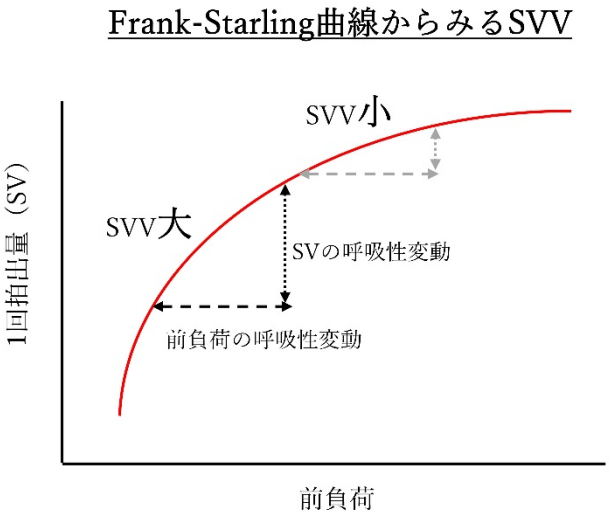
肝臓は肝動脈と門脈の2系統から合計1.5 L/minの血液が流入する高血流臓器であり、肝切除術では術中出血の制御が重要な戦略となる。その方法の1つとして、流入血管である肝動脈と門脈を間欠的に遮断するプリングル法が一般的に用いられている。流入血が遮断された条件下では、肝切離面からの出血は下大静脈から逆流する肝静脈血に由来し、理論上は肝静脈圧≒中心静脈圧（central venous pressure：CVP）が出血量の規定因子となると考えられてきた。したがって、麻酔科医には肝切除中のCVPを可能な限り低く保つ術中循環管理が求められている(Huntington et al., 2014)。実際に肝流入血管遮断および低CVPによる管理は、肝癌診療ガイドライン2017年版（一般社団法人日本肝臓学会）においても強い推奨を得ている。しかし、低CVP管理の出血量減少効果に関しては相反する報告がされているのも事実である(Kato et al., 2008; Li et al., 2014)。

従来の術中輸液管理は、血圧やCVP、肺動脈楔入圧などの静的指標を判断材料に行われてきた。しかし、これらの静的指標は輸液反応性に対する陽性的中率が低いことが指摘されており(Osman et al., 2007)、呼吸性の変動を利用した動的指標の有用性が注目されてきた。動的指標の1つである1回拍出量変動（stroke volume variation：SVV）は、動脈圧波形解析により得られるパラメータであり、輸液反応性の信頼できる指標として使用される機会が増えている（図1）。近年、肝切除術中の低CVPの代替指標としての高SVVの有用性が複数の研究で報告された(Choi et al., 2015; Lee et al., 2017)。SVVはCVPと異なり、肝切除完了後の血管内容量の回復を目的とした輸液管理の指標としても用いることが出来る。実際に、肝切除完了後の術中循環管理においてSVVを利用したGDTの有用性が報告されている(Correa-Gallego et al., 2015b)。しかし、肝切除術は、切除完了までの輸液制限による出血の抑制、切除完了後からの輸液負荷による血管内容量の回復という二相性の循環管理を要求されるため、肝切除術の術中通じてGDTを適応した研究は存在しない。

そこで私は肝切除前後で異なるSVVの目標値を採用した二相性アルゴリズムを新たに設定し、そのプロトコルを用いた術中循環管理が肝切除術中の出血量に与える影響を検討した。

図1　SVVの定義と原理について





陽圧換気では、吸気時の陽圧により肺血管床が圧迫されて左房・左室への流入血が増加する結果、1回拍出量・脈圧・収縮期血圧が増加する。この変動は、心機能が正常であればStarling曲線の左側に位置する場合ほど大きくなる。SVVが10-13%以上の場合、輸液によって1回拍出量が増加する可能性（輸液反応性あり）が非常に高い。

SVVは日本国内で臨床使用可能な数種の血行動態モニタリング機器で非侵襲的に算出・測定可能である。

2. 方法

本研究は北海道大学病院自主臨床研究センターの承認を得て、前向きに収集したデータと過去のデータを用いる前後比較研究として行った（自015-0462および自018-0385）。介入研究群では、全ての患者から十分な説明後の書面による同意取得を行った。後ろ向きのデータ利用（対照群）に関してはオプトアウトを用いた。

(1) 対象患者

介入群では2016年9月から2017年9月までの間に北海道大学病院消化器外科Ⅰで開腹肝切除術を予定された成人患者で、以下の除外基準のいずれも満たさない患者を対象とした。対照群として2014年4月から2015年5月までに行われた肝切除術のうち、以下の除外基準のいずれも満たさない患者を選択した。

(2) 除外基準

① 他の臓器の切除が併施される予定の患者
② 手術内容に血行再建を含む患者
③ 中心静脈カテーテルの挿入を行わない予定の患者
③ 米国麻酔学会術前状態分類（American Society of Anesthesiologists physical status：ASA-PS）が3以上の患者
④ 心房細動に代表される慢性的な不整脈を有する患者
⑤ 肥満指数（body mass index：BMI）35以上の高度肥満の患者

(3) 麻酔方法（介入群）

適応となる患者に対しては、全身麻酔導入前に硬膜外カテーテルを留置した。全身麻酔は、フェンタニル、レミフェンタニル、プロポフォール、ロクロニウムで導入し、セボフルランあるいはデスフルランで維持した。麻酔深度はBISモニターを用いてBIS値40-60に調整した。気管挿管後、患者は1回換気量8 ml/kg（標準体重）で換気し、呼気終末陽圧（positive end-expiratory pressure：PEEP）は4 cmH_2Oに設定した。PEEPは肝実質切除中のみoffとした。

麻酔導入後に、橈骨動脈に22Gの動脈ラインを留置し、フロートラックシステム（Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA）に接続してSVV、心係数、平均血圧の記録を開始した。右内頚静脈から中心静脈カテーテルを挿入してCVPの測定を開始した。動脈圧およびCVPの圧トランスデューサーは第4肋間腋窩中線を基準に設置し

た。血行動態データはEV1000モニタ（Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA）に表示され、外部記録装置に20秒おきに記録された。

(4) 術中循環管理（介入群）

GDTアルゴリズム（図2）に従った循環管理を行った。肝切除完了までは、SVV 13-18%を目標に輸液量制限を行う一方で、最低限の臓器循環を保証するために心係数＞2.5 L/min/m^{2}かつ平均血圧＞60 mmHgを維持した。心係数の目標達成にはβ作用を有し麻酔中に頻用される昇圧薬であるエフェドリンの静注、およびドブタミンの持続静注を用いた。心係数＞2.5 L/min/m^{2}の条件下で平均血圧≦60 mmHgとなる場合は、血管抵抗低下を考えて血管収縮薬であるフェニレフリンの持続静注を行った。肝切除と止血が完了した後は、SVV≦12%を目標に輸液負荷を行った。循環指標は5分毎程度に再評価し、目標を達成するように輸液・強心薬・血管収縮薬の投与量を増減した。輸液製剤（晶質液・ヒドロキシエチルデンプン（hydroxyethyl starch：HES）製剤・アルブミン製剤）の選択は担当麻酔科医の裁量とした。輸血に関しては担当麻酔科医の判断のもと外科医の依頼に基づいて行った。

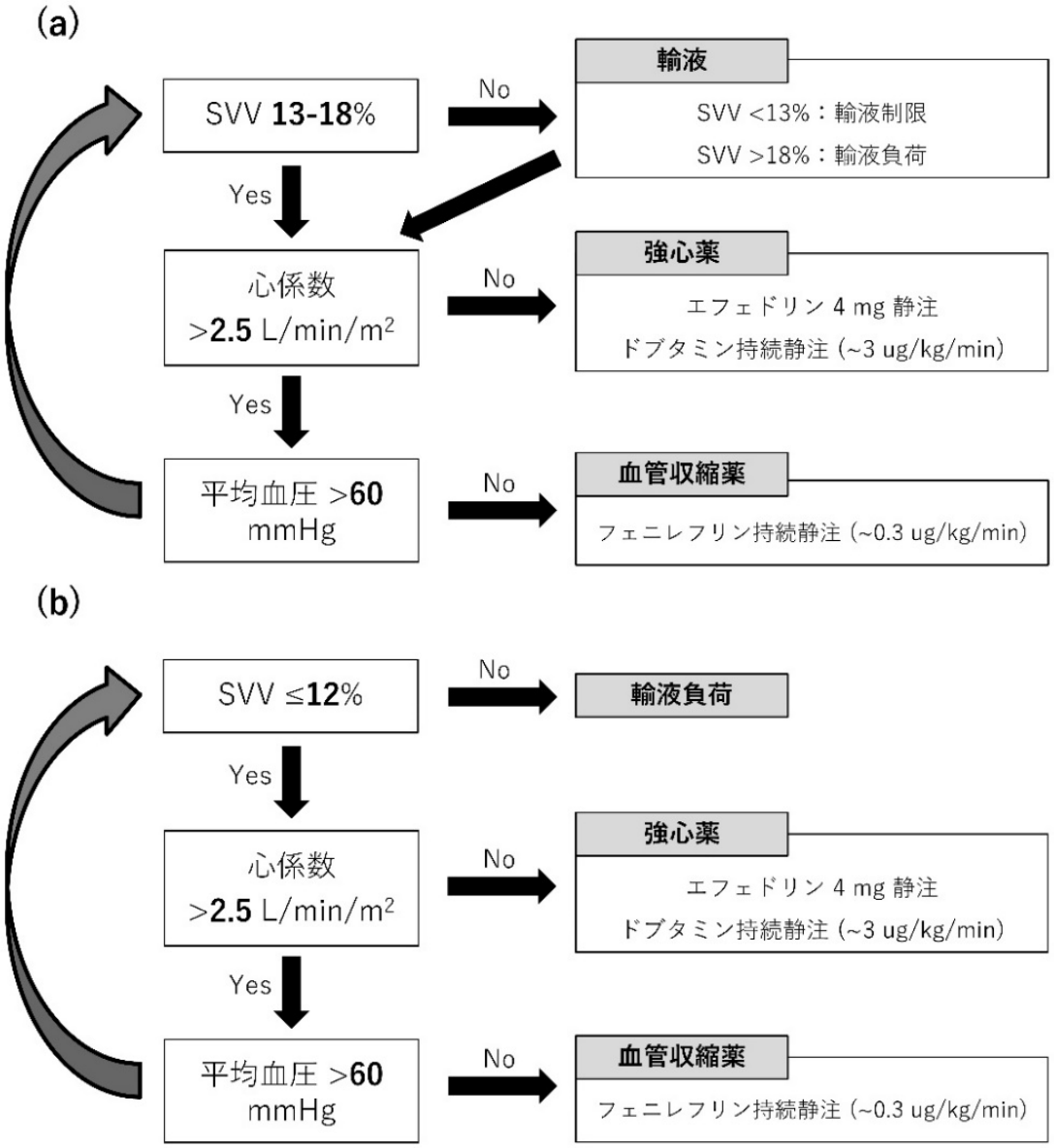


図2　本研究で使用したGDTアルゴリズム

(a) 肝切除完了まで使用　(b) 肝切除完了後から使用

(5) 低CVP管理（対照群）

当院では、従来から肝切除中の低CVP管理の目標値として5 mmHg以下を採用していた。CVPの基準点に関する規定は無いが、麻酔科医の慣習として第4-5肋間腋窩中線に設定されることが多かった。輸液製剤（晶質液・HES製剤・アルブミン製剤）の選択や心血管作動薬の使用は担当麻酔科医の裁量で行われていた。輸血に関しては担当麻酔科医の判断のもと外科医の依頼に基づいて行われていた。

(6) アウトカム

①主要評価項目

介入群で出血量が400 ml未満の症例の割合と既存値の50%との比較

※出血は手術のあらゆる場面で生じる可能性があり、標準偏差が非常に大きい測定項目である。実行可能性の点から、生物統計専門家と相談し、介入群の出血量の分布の変化を検討することとした。

※過去の症例の出血量の中央値は400 mlであったため、出血量が400 ml未満の割合＝50%を既存値として採用した。

②副次評価項目

・介入群と対照群の術中体液バランス†の比較

・介入群と対照群の術後急性腎障害§（acute kidney injury：AKI）の発生の比較

†：（輸液量＋輸血量）－（出血量＋尿量）で計算した。

§：The kidney Disease Improving Global Outcomes：KDIGOの血清クレアチニン（serum creatinine：sCr）値の基準（sCr値の変化が48時間以内に 0.3 mg/dL以上、あるいはベースラインから1.5倍以上の増加）で診断した。尿量基準は使用しなかった。

(7) 統計解析

肝切除中の高SVV（10-20%）と低SVV（＜10%）を比較した研究(Choi et al., 2015)では、高SVV群は低SVV群と比較して術中出血量が40%減少していた。本研究の対照群の各々の症例で出血量が40%減少したと仮定した場合、出血量＜400 mlを達成する症例は70%となると推定された。タイプⅠエラーを0.05、検出力を80%とすると、介入群における出血量400 ml未満の割合と既存値50%の差を示すには47例必要であった。脱落例も考慮して50例を目標症例数とした。

①主要評価項目

介入群における出血量＜400 mlの割合と既存値50%の比較にはZ検定を用いた。

介入群と対照群の全患者に対して、出血量の説明因子を多変量線形回帰分析で検討した。

②副次評価項目

介入群と対照群の術中体液バランスの比較にはMann-Whitney U検定を、術後AKIの発生の比較にはカイ二乗検定を使用した。

統計解析にはEZR version1.37（自治医科大学埼玉医療センター、埼玉）を使用した。なお、EZRはRの日本語グラフィカルユーザーインターフェースである。P値は0.05未満を有意とした。

3. 結果

(1) 対象患者

介入群では試験期間中に51名を登録したが、1名でフロートラックセンサーとEV1000モニターの接続に関わる機器不良があり循環指標が表示できなかったため除外した。50名の患者に対して術中GDTを行った。

対照群では基準を満たす66名の患者が比較対象となった。

(2) 患者背景および術中情報

年齢、性別、BMI、ASA-PS分類、診断名、手術内容、手術時間、肝切除時間、プリングル法の使用有無、術中出血量、術中尿量、術中輸血量、術中体液バランス、術中薬剤使用を表1に示す。

表1　術前患者背景および術中情報

	介入群（N=50）	対照群（N=66）	P値
年齢（歳）	68.5 [57-75]	65.5 [59.3-74]	0.65
体重（kg）	62.0 [55.3-67.8]	61.5 [54.3-67.9]	0.69
身長（cm）	164 [159-169]	163 [156-168]	0.29
BMI（kg/m^2）	22.8 [21.3-24.7]	23.0 [21.2-25.6]	0.64
男性	43 (86)	47 (71)	0.07
ASA-PS分類			
I	5 (10)	14 (21)	0.13
II	45 (90)	52 (79)	
診断病名			
肝細胞癌	37	36	
肝臓内胆管癌	5	4	
転移性肝腫瘍		9	0.09
肝血管腫	2	3	
肝エキノコックス	2	12	
その他	0	1	
硬膜外麻酔	40 (80)	53 (80)	1.00
手術時間（分）	313 [288-337]	331 [287-392]	0.13
肝切除時間（分）	90 [71-116]	98 [69-124]	0.70

プリングル法あり	49 (98)	64 (97)	1.00
切除術式*			
Minor resection	13 (26)	28 (42.4)	0.08
Major resection	37 (74)	38 (57.6)	
術中出血量（mL）	220 [120-376]	385 [200-860]	0.001
術中尿量（mL）	234 [141-374]	468 [274-850]	<0.001
術中輸液量			
リンゲル液（mL）	2,525 [2,100-2,850]	2,800 [2,313-3,700]	<0.001
6%HES（mL）	0 [0-0]	0 [0-500]	<0.001
5%アルブミン液（mL）	0 [0-500]	500 [150-1,000]	<0.001
術中輸血量			
赤血球輸血あり	3 (6)	14 (21)	0.03
輸血量（mL）	[0-0]	[0-0]	0.02
分布範囲（mL）	0-560	0-1,400	－
新鮮凍結血漿投与あり	8 (16)	20 (30)	0.08
輸血量（mL）	0 [0-0]	0 [0-420]	0.06
分布範囲（mL）	0-720	0-1,200	－
術中体液バランス（mL）	2,275 [1,951-2,669]	2,681 [2,315-3,475]	<0.001
体重換算値（mL/kg）	37.3 [29.6-44.8]	45.8 [37.3-57.1]	0.02
心血管作動薬の使用			
フェニレフリン	36 (72)	11 (17)	<0.001
ドパミン	0 (0)	19 (29)	
ドブタミン	17 (34)	1 (1.5)	
ノルアドレナリン	0 (0)	1 (1.5)	

表中のデータは、連続変数は中央値［四分位範囲］、カテゴリー変数は人数（%）で示した。

*：Major resectionはクイノーの3区域以上の切除、Minor resectionは2区域以下の切除と定義した。

(3) 術中の血行動態について

術中の5ポイント（T1：GDT開始または手術開始、T2：肝切除開始、T3：T2とT4の中間時刻、T4：肝切除完了、T5：手術終了）における血行動態を図3に示した。

介入群ではSVV／平均血圧／心係数／中心静脈圧の4パラメータを、対照群では平均血圧／中心静脈圧の2パラメータを表示した。各パラメータは各時点の5分間の平均値を示す。介入群では6名の血行動態データが外部記録デバイスのデータ破損により利用できなかったため44名分を解析し、対照群では全66名分を解析した。平均血圧はT3において介入群が対照群よりも高かったが、他の時点では差を認めなかった。CVPはT1、T3およびT4で介入群が対照群よりも高かった。T4からT5まで、輸液負荷によりSVVは低下し心係数は増加するトレンドを示したが、平均血圧の上昇は認めなかった。

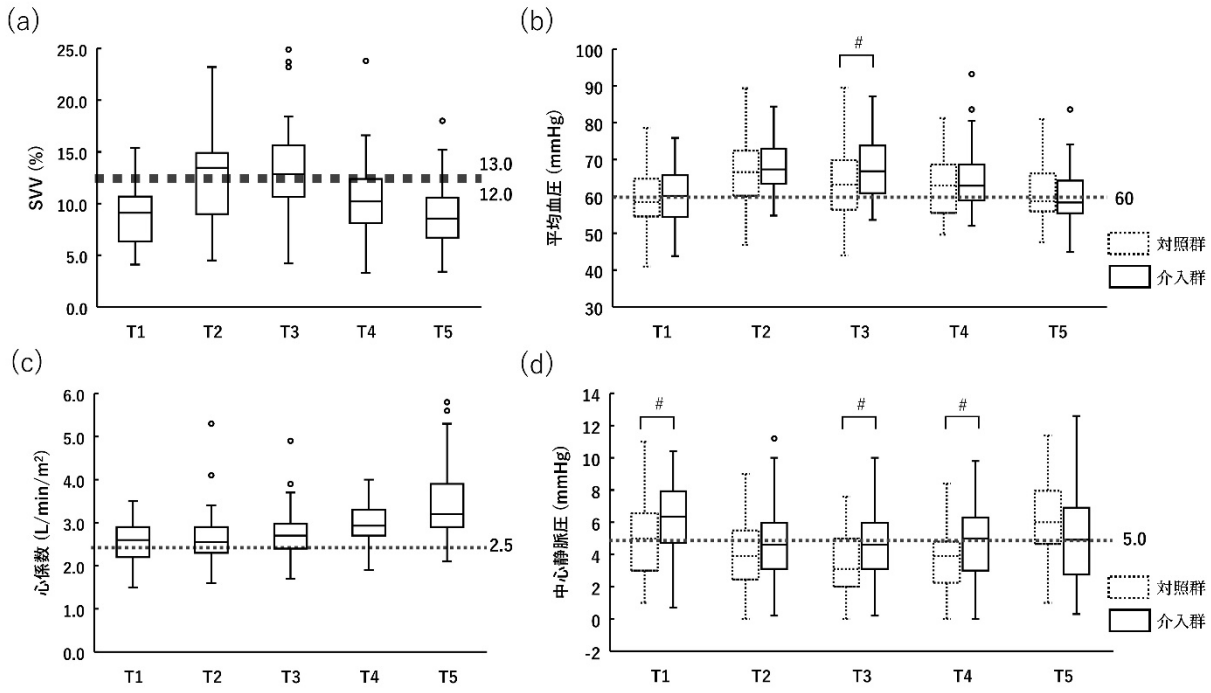


図3　術中血行動態変化：(a)SVV、(b)平均血圧、(c)心係数、(d)中心静脈圧
T1：介入開始または手術開始、T2：肝切除開始、T3：T2とT4の中間点、
T4：肝切除終了時、T5：手術終了時、（介入群44名、対照群66名のデータ）
#：P＜0.05

(3) 主要評価項目：術中出血量について

介入群の術中出血量は220 [120-376] mLであり、400 mL未満の出血量で手術が完遂された患者は76%（38名）であった。これは、既存値50%と比較して有意に高い値であった（95%信頼区間 62-87%、P＜0.001）。

目的変数である術中出血量の多変量線形回帰分析の結果を表2に示す。残差の正規性を得るために術中出血量を自然対数変換して解析を行った。長い手術時間（P＜

0.001）、多いHES製剤投与量（P＝0.035）は出血量増加と関連しており、硬膜外麻酔の使用（P＝0.020）とGDTの適応（P＝0.031）は出血量減少と関連していた。GDTの回帰係数は－0.38（指数変換すると0.68）であり、GDTは出血量を約32%減少させるという結果であった。

表2　出血量の自然対数を目的変数として行った多変量線形回帰分析の結果

説明変数	回帰係数	標準誤差	回帰係数の逆変換値	P値
切片	3.30	0.67	27.1	<0.001
年齢（歳）	0.0074	0.0068	1.0074	0.28
性別（男性）	0.16	0.80	1.18	0.42
手術時間（分）	0.0065	0.0012	1.0066	<0.001
Major resection*	－0.029	0.17	0.97	0.87
CVP（mmHg）	0.022	0.034	1.022	0.52
HES製剤投与量（mL）	0.00045	0.00021	1.00045	0.035
硬膜外麻酔の使用	－0.48	0.20	0.62	0.020
GDTの適応	－0.38	0.17	0.68	0.031

*：Major resectionはクイノーの3領域以上の切除と定義した。

(4) 副次評価項目：術中体液バランスおよび術後AKI

介入群の術中体液バランスは、対照群と比較して有意に少なかった（2275 [1951-2669] vs. 2681 [2315-3475] mL、P＜0.001）。これは患者体重で補正しても同様であった（37.3 [29.6-44.8] vs. 45.8 [37.3-57.1] mL/kg、P＜0.001）。

術後AKIは、介入群で11名（22%）、対照群で8名（12.1%）に診断されたが、発生率に有意差は認めなかった（P＝0.15）。術後AKIのほとんどが手術直後のsCr値上昇で診断されたが、多くは手術翌日には改善していた。

4. 考察

この研究では、肝切除の手術段階に応じて異なるSVV目標値を採用したGDTの有用性を検討した。その結果、肝切除中の高SVVガイドGDTは従来の低CVP管理と比べて術中出血量を減少させる可能性が示された。これは多変量解析の結果からも支持された。一方で、肝切除後のGDTは輸液量の適正化を可能とし、対照群に比べて過剰な輸液を抑制することが可能であった。術中の血行動態変化は、手術後半にかけて心拍出量が増加するものの平均血圧は上昇しておらず、手術侵襲等による血管抵抗の低下が背景に存在することを疑わせた。このような状況下では、血圧が上昇しないことに対して輸液が過剰に行われる懸念があるため、SVVを使用した輸液反応性の予測のもと適切に循環作動薬を使用することが過剰輸液を防ぐために重要である。

近年、生体肝移植におけるドナー肝切除中の出血量減少効果に関して、低CVP管理と比較した高SVV管理の優位性が報告されてきた(Choi et al., 2015; Lee et al., 2017)。本研究の結果もそれを支持するが、対象は幅広い術式を含んでおり、多様な肝切除術式において高SVV管理が有用である可能性を示したと考える。高SVVおよび低CVPは、いずれも心前負荷の不足を示すパラメータであるが、CVPは絶対値が非常に小さいために測定誤差から受ける影響が大きいという問題点がある。CVP測定時には、本質的には右心房の高さに基準点を設定する必要があるが、臨床上は体表面のメルクマールである腋窩中線等を基準点として使用する(Debrunner and Buhler, 1969)。仰臥位における右心房と腋窩中線の高さの一致度は個体によって非常に差が大きい。1 cmの基準点のずれは0.74 mmHgのCVP値の誤差として反映されるため、5 mmHg以下を目標とする低CVP管理において、基準点のずれは大きな問題となる。さらに、手術中のベッドローテーション（左右、頭尾側）は基準点の設定をさらに複雑にする。一方で、SVVは動脈圧波解析により自動的に算出されるパラメータであるため、測定に関わる誤差は非常に小さいと考えられる。

現在のところ、肝切除中の出血量減少効果を得るためのSVVの最適な閾値は定まっていない。過去の検討では、SVV13%がCVP3 mmHgに相当した(Dunki-Jacobs et al., 2014)、あるいはSVV9%がCVP5 mmHgに相当した(Lee et al., 2017)と報告されている。本研究では、介入群の切除前SVV目標値を13-18%に設定したが、この目標閾値を輸液制限のみで達成するのが困難な症例があった。しかし、切除中に高SVV目標を達成できなかったグループの術中出血量は、達成できたグループと比較して差を認めなかった。したがって、肝切除中の出血量減少効果を得るためのSVV目標値の下限は13%よりも低値で十分であった可能性も考えられる。肝切除中のSVV目標値の下限に関しては、今後検討されるべき課題の1つである。

腹部大手術におけるGDTは、術中のマクロ循環指標を最適化し、術後の回復の促進や合併症の減少に有用であると報告されている(Sun et al., 2017)。他の腹部手術と異なり、肝切除術は肝実質切除中の輸液制限と切除完了後の輸液負荷という二相性の循環管理を要求される。私が新たに作成したGDTプロトコルは、肝切除完了までは輸液制限により高いSVV値を達成する一方で、最低限の心係数と平均血圧を維持することで重要臓器の低灌流を防ぐことが可能である。さらに、肝切除完了後にはSVVを輸液反応性の指標として用いることで、適切な輸液負荷を行うことで過剰輸液を防ぐことが可能である。プロトコル化された循環管理の利点の1つとして、麻酔科医の経験や嗜好によらず一定の管理が可能であることが挙げられる。実際に、肝切除術の出血量は担当する麻酔科医によってかなりばらつくことが報告されており(Feltracco et al., 2008)、その背景として麻酔科医ごとの輸液管理の違いが挙げられている。

本研究では、介入群は対照群と比べて術中輸液バランスが有意に少なかったが、差の中央値は400 mL程度であったため、臨床転帰に与える影響は軽微であったと予想される。この背景には、介入群では対照群と比較してHES製剤やアルブミン液の使用量が少なく相対的に晶質液が多く使用されていたことが関係しているかもしれない。肝切除術における過剰な輸液は、希釈性の凝固障害、組織浮腫形成、消化管回復の遅延、肺水腫や胸水貯留の原因となりうる。しかし、肝臓切離後の循環管理にGDTを適応した比較試験(Correa-Gallego et al., 2015b)では、GDT群は標準治療群と比較して輸液量が平均900 mL少なかった一方で、両群の術後合併症には差が無かった。したがって、肝切除においてGDTを用いて過剰輸液を回避する臨床的な効果は現在のところ明らかではない。

本研究では、GDTプロトコルの適応の他にも、長い手術時間、多いHES製剤使用量、硬膜外麻酔の使用が出血量と関連していた。高分子量のHES製剤は凝固障害との関連が指摘されている(Kozek-Langenecker, 2005)が、日本国内で使用されている低分子量～中分子量の第3世代HES製剤においては、凝固障害との因果関係は明らかではない(Oh et al., 2012)。さらに、出血による血管内容量の減少を補う目的でHES製剤が使用された可能性もあるため、因果関係の解釈には注意を要する。硬膜外麻酔は交感神経遮断による血管拡張を引き起こすため、静脈圧が低下し、結果として肝切離面からの出血量減少に有利である可能性があるが、肝切除における硬膜外麻酔の出血量減少効果を示した研究は存在しない。また、硬膜外麻酔は出血傾向がある患者、周術期の抗凝固薬投与がされる患者へは適応されないため、出血量との間には逆の因果関係が存在する可能性がある。肝切除開始前のCVP値は出血量の関連因子とならなかった。この点もCVP値の測定正確性に関わる臨床上の限界であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は介入群と過去対照群を比較した前後比較研究である。さらに、出血量は標準偏差が非常に大きいパラメータであるため、両群の出血量を直接比較することはしなかった。したがって、GDTが出血量を減少させたことを直接証明したわけではない。加えて、出血量の減少効果が臨床上のアウトカムに与えた影響については検討できていない。これらの問題点を解決するためには、本プロトコルを用いたGDT群と低CVP管理群の2群による前向き比較試験が必要である。2つ目に、肝切除後のGDTアルゴリズムの中で、SVVの下限値を設定しなかったことが投与された輸液量を増加させた可能性がある。3つ目にCVPの基準点の選択の問題がある。CVPの基準点としては複数の体表メルクマールが提唱されており、本研究では第4肋間腋窩中線を採用した。しかし、肝切除中のSVVの有用性を検討した過去の研究では、対象としたCVPの基準点が示されていない。したがって、SVVとCVPの有用性を比較した研究の結果は、本研究を含めて一般化可能性に問題がある。

第一章の結語として、異なるSVV値を目標とした二相性のGDTは、従来の低CVP管理と比較して術中出血量を減少させ、かつ過剰な術中輸液を抑制する効果を有する可能性が示された。この術中管理が術後アウトカムに与える影響は今後検討する必要がある。

第二章　肝切除術後の急性腎障害：診断のタイミングによる分類に基づく解析

1. 緒言

腹部大手術の術後に生じるAKIは頻度の高い術後合併症であり、入院期間の延長や他の合併症の発生率増加、入院死亡率の増加と関連していると報告されている(Grams et al., 2016)。肝切除後のAKI発生率は15-20%と報告されており(Correa-Gallego et al., 2015a; Kim et al., 2019; Lim et al., 2016; Slankamenac et al., 2009)、この発生率は他の腹部手術と比較しても高い(Chaudery et al., 2019)。肝切除後AKIはほとんどが一過性であるが、過去の研究では長期予後の悪化(Ishikawa et al., 2017)や慢性腎臓病への進展との関連(Cho et al., 2014)が指摘されている。術後アウトカムとAKIの関連が研究される一方で、AKI発生に関連する周術期因子に関する検討も多く行われている(Tomozawa et al., 2015)。しかし、AKI診断に関わる多様性のためか、過去の研究間では一貫しない結果も多い。

2000年以降、初めてのAKI診断統一基準であるRIFLE基準(Bellomo et al., 2004)とAKIN基準(Mehta et al., 2007)が相次いで提唱され、その後KDIGOによって両者を統一された診断基準が発表された。これらの診断基準はsCr値変化および時間尿量の2つの基準によってAKIを診断するが、術後AKIの診断にはsCr値変化に基づく診断基準のみが用いられることが多い。一方で、術後AKIの診断期間の定義についてはコンセンサスが無く、これまでの研究では術後48-72時間を診断期間としているものが多い。さらに、診断開始のタイミングとして手術直後の採血結果を診断に用いたかどうかに言及した研究はほとんどない。

私は第一章で示した研究において、多くの肝切除後AKIは手術直後のみでsCr値上昇を認めるが、術後1日目の朝には改善していたことに注目した。このようなごく一過性のsCr値の変化に基づいて診断される術後AKIは、該当するタイミングで採血を行わない限りは診断することが困難であり、術後AKIの診断率に大きな影響を与えると考えられた。

そこで、本研究では、手術直後のsCr値のみAKI診断基準を満たすが、翌朝の採血ではsCr値が改善し診断基準を満たさないようなAKIの臨床的意義を検討した。

2. 方法

本研究は北海道大学病院自主臨床研究センターの承認（自018-0143）を得て行った。個別の患者への同意取得は行わず、オプトアウトを用いた。

(1) 対象患者

2011年1月から2018年6月までの期間に北海道大学病院消化器外科Ⅰで肝切除術が施行された患者のうち、以下の除外基準のいずれも満たさない者を対象とした。

(2) 除外基準

①他臓器の手術を同時に施行した患者
②生体肝移植ドナー患者
③血液透析を施行されている患者
④情報公開に基づき研究への協力を希望しない患者

(3) 急性腎障害の定義

本研究における術後AKIは、手術後72時間以内を対象としてKDIGOのsCr値の基準（sCr値の変化が48時間以内に0.3 mg/dL以上、あるいは期間内にベースラインから1.5倍以上の増加）に基づいて診断した。ベースラインのsCr値は手術直前1週間以内の最新値を採用した。当院消化器外科Ⅰにおける肝切除周術期のsCr値測定は、クリニカルパスに基づいて手術直後、術後1-3日目の朝に必ず行われていた。

本研究では、AKIを以下の2つのサブタイプに分類して検討した。

（Ⅰ）very transient AKI（vtAKI）：手術直後のsCr値のみ診断基準を満たすが、術後1日目以降のsCr値では基準を満たさないもの
（Ⅱ）non-transient AKI（ntAKI）：術後1-3日目のいずれかのsCr値で診断基準を満たすもの

すなわち、vtAKIは手術直後にsCr値を測定しない場合には診断されず、かつ持続時間が24時間未満のAKIである。

(4) アウトカム

本研究ではvtAKIがntAKIとは異なる臨床的特徴を有していると仮定した。それを検証するために、2つのAKIのタイプについて、周術期リスク因子、術後合併症との関連、退院時の腎機能との関連を検討した。

過去の報告に基づき、この研究では10個のリスク因子を解析に使用した：年齢、性別、BMI、術前推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）※、高血圧の有無、糖尿病の有無、手術時間、術中尿量、術中体液バランス†、術中の赤血球輸血。術後の合併症は表3の定義を用いて診断し、その期間は退院時あるいは術後30日目までの短い方を採用した。退院時の腎機能低下は術前のeGFR値から25%以上低下したものと定義した。

※：日本人の糸球体濾過量推算式(Matsuo et al., 2009)を用いて計算した。

†：[（輸液量＋輸血量）－（出血量＋尿量）]で計算した。

表3　術後合併症

合併症	定義
肝不全	術後5日目以降のプロトロンビン時間の延長と高ビリルビン血症
腹水	3日以上の腹部ドレーン廃液＞500 mL/day
胆汁漏	術後3日目以降にドレーン排液のビリルビン値が血中ビリルビン値の3倍以上
感染	体温≧38.5 ℃、白血球数≧10×10^9/L, および血液培養陽性あるいは感染部位の特定
呼吸器合併症	再挿管、非侵襲的陽圧換気、48時間以上の酸素投与の必要性、肺炎、肺水腫
心血管合併症	心筋虚血、心不全、脳梗塞、肺塞栓
再手術	初回手術から1週間以内の外科的あるいはインターベンショナルラジオロジーによる治療

(5) 統計解析

本研究の症例数は収集可能な最大値を採用した。当院では2011年1月以降に電子カルテに診療情報が全て記載されるようになったため、それ以前の診療情報の収集が困難であった。したがって、研究対象を2011年1月以降の全ての症例とした。こ

の期間の対象症例について、AKI、vtAKI、ntAKIの発生率を検討した。さらに、AKI、vtAKI、ntAKIと既知の10リスク因子との関連について多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。多重共線性の有無は分散拡大係数≧5によって判定した。術後合併症、退院時の腎機能低下の有無はFisherの正確確率検定を用いて判定した。多重比較についてはHolm法を用いて調整した。

統計解析にはEZR version1.37（自治医科大学埼玉医療センター、埼玉）を使用した。なお、EZRはRの日本語グラフィカルユーザーインターフェースである。P値は0.05未満を有意とした。

3. 結果

(1) 対象患者

研究対象期間中に844例に対して肝切除が行われており、94名が除外基準に該当した（44名が他臓器手術を併施、44名が生体肝移植ドナー、6名が維持透析患者）。したがって、750名が解析対象となった。

(2) 術後AKI診断

AKIは135例（18.0%）に発生していた。手術直後にAKI診断基準を満たした患者は119名いたが、そのうち術後1日目にも診断基準を満たしていたものは37名のみであった。したがって、vtAKIは119-37＝82名、ntAKIは53名であった。ほとんどのAKI患者はstage1であったが、2名の患者は血液浄化療法を要しstage3であった。

AKIの診断タイミングと持続期間別の発生数の分布を図4に示した。また、vtAKI群とntAKI群のsCr値の推移を図5に示した。

図4　AKIの診断タイミングと持続期間別の発生数の分布

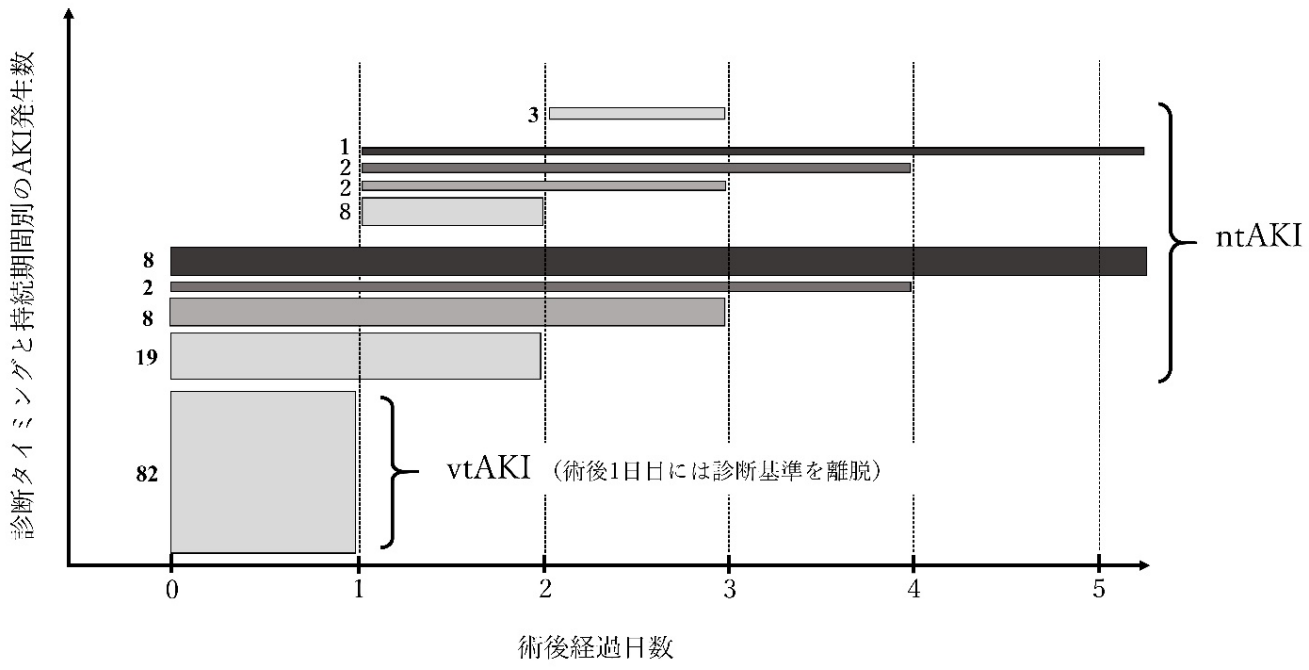
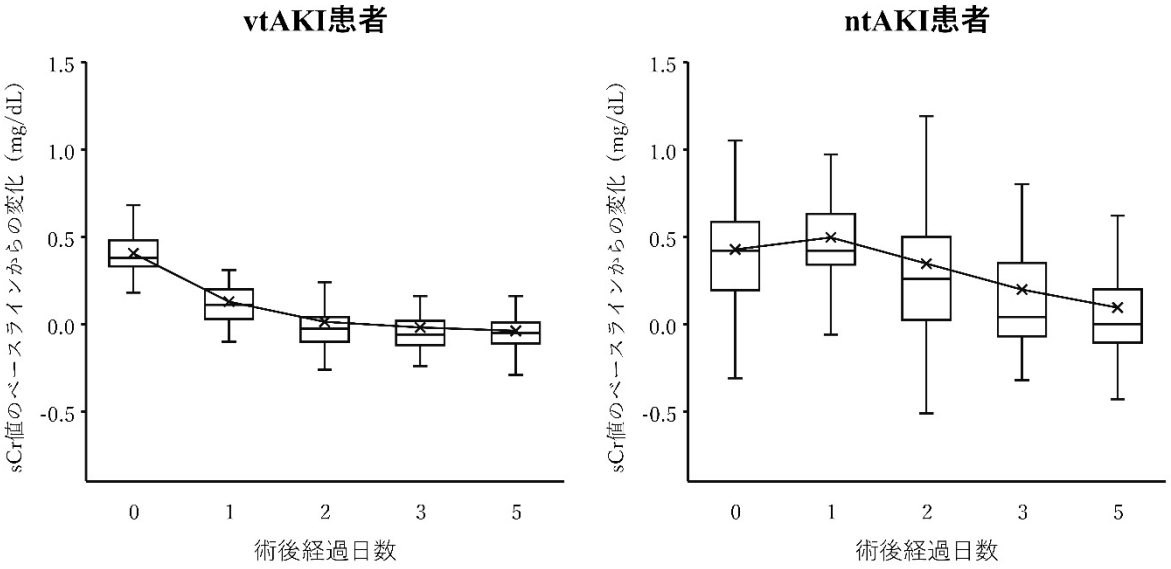


図5　vtAKI群とntAKI群の血清クレアチニン（sCr）値の術後推移



(3) 患者背景

非AKI患者およびAKI患者について、年齢、性別、身長体重、ASA-PS分類、合併症、術前使用薬、術前検査値、術前腎機能、術前肝機能評価、手術時間、出血量、尿量、輸液量、体液バランス、輸血量を表4に示す。AKI患者は非AKI患者と比較して、高齢（70 [64-76] vs. 66 [59-74] 歳、P＜0.001）、男性（88.9 vs. 68.9%、P＜0.001）、高BMI（25.1 [23.0-27.6] vs. 22.9 [20.9-25.1] kg/m^2、P＜0.001）であり、高血圧（77.0 vs. 45.7%、P＜0.001）、糖尿病（44.4 vs. 21.8%、P＜0.001）の合併率が高く、術前eGFRが低かった（65.9 [51.3-80.1] vs. 77.4 [65.5-90.4] mL/min/1.73m^2、P＜0.001）。

表4　AKI発症有無別の背景因子と術中情報

	非AKI患者615名	AKI患者135名	P値
年齢（歳）	66 [59-74]	70 [64-76]	<0.001
男性	424 (68.9%)	120 (88.9%)	<0.001
身長（cm）	162 [156-168]	164 [158-169]	0.063
体重（kg）	61.2 [53.0-67.7]	67.8 [59.6-74.4]	<0.001
BMI（kg/m^2）	22.9 [20.9-25.1]	25.1 [23.0-27.6]	<0.001
ASA-PS分類			
I	135 (22.0%)	7 (5.2%)	

II	477 (77.6%)	127 (94.1%)	<0.001
III	3 (0.5%)	1 (0.7%)	
合併症			
高血圧	281 (45.7%)	104 (77.0%)	<0.001
高脂血症	120 (19.5%)	37 (27.4%)	0.047
虚血性心疾患	47 (7.6%)	18 (13.3%)	0.042
糖尿病	134 (21.8%)	60 (44.4%)	<0.001
インスリンの使用	21 (3.4%)	12 (8.9%)	0.009
慢性閉塞性肺疾患	130 (21.1%)	35 (25.9%)	0.251
心房細動	24 (3.9%)	8 (5.9%)	0.344
内服薬			
NSAIDs	43 (7.0%)	5 (3.7%)	0.179
ARB/ACE-I	173 (28.1%)	76 (56.3%)	<0.001
スタチン	97 (15.8%)	28 (20.7%)	0.162
ステロイド	10 (1.6%)	4 (3.0%)	0.294
ループ利尿薬	25 (4.1%)	9 (6.7%)	0.250
術前検査値			
ヘモグロビン（g/dL）	13.2 [12.0-14.3]	12.9 [11.8-14.1]	0.202
sCr値（mg/dL）	0.72 [0.62-0.85]	0.85 [0.70-1.08]	<0.001
eGFR（mL/min/1.73m^2）	77.4 [65.5-90.4]	65.9 [51.3-80.1]	<0.001
eGFR＜90	159 (25.9%)	22 (16.3%)	
6＜eGFR≤90	365 (59.3%)	61 (45.2%)	
30＜eGFR≤60	86 (14.0%)	46 (34.1%)	
eGFR≤30	5 (0.8%)	6 (4.4%)	
アルブミン値（g/dL）	4.1 [3.8-4.4]	4.1 [3.8-4.3]	0.776
Child-Pugh分類A/B	600 (97.6%)/15 (2.4%)	132 (97.8%)/3 (2.2%)	1.000
ICG15分値（%）	10.6 [7.1-15.5]	11.7 [8.5-17.4]	0.046
硬膜外麻酔	492 (80.0%)	108 (80.0%)	1.000
開腹／腹腔鏡手術	540 (87.8%)/75 (12.2%)	123 (91.1%)/12 (8.9%)	0.303

メジャー／マイナー切除[a]	285 (46.3%)/330 (53.7%)	64 (47.4%)/71 (52.6%)	0.849
術中データ			
手術時間（分）	315 [255-385]	342 [281-408]	0.004
出血量（mL）	290 [110-628]	390 [190-803]	0.007
尿量（mL）	432 [250-810]	255 [120-485]	<0.001
尿量（mL/kg/h）	1.39 [0.82-2.44]	0.64 [0.32-1.12]	<0.001
体液バランス（mL）	2480 [1985-3170]	2685 [2080-3630]	0.011
体液バランス（mL/kg/h）	8.0 [6.4-10.0]	7.6 [5.8-9.2]	0.011
晶質液投与（mL）	2550 [2055-3250]	2550 [2050-3300]	0.647
膠質液投与（mL）	650 [250-1250]	500 [500-1250]	0.610
赤血球輸血投与あり	85 (13.8%)	20 (14.8%)	0.784
赤血球輸血量（単位）	0 [0-0]	0 [0-0]	0.016
新鮮凍結血漿投与あり	117 (19.0%)	28 (20.7%)	0.632
新鮮凍結血漿投与量（単位）	0 [0-0]	0 [0-0]	0.633
術後ヘモグロビン（g/dL）	10.2 [9.0-11.4]	10.1 [8.7-11.4]	0.371
術後アルブミン値（g/dL）	3.1 [2.7-3.4]	3.2 [2.9-3.6]	0.001

表中のデータは、連続変数は中央値［四分位範囲］、カテゴリー変数は人数（%）で示した。

(4) AKIリスク因子の検討

10個のリスク因子とAKI、vtAKI、ntAKIの関連を表5に示した。男性、BMI、術前eGFR、高血圧、糖尿病、手術時間、術中尿量の7つの因子がAKI発生と有意に関連していた。一方で、AKIのサブグループ別での解析では、これら7つのリスク因子との関連にかなりの違いが認められた。すなわち、vtAKIには男性、高血圧のみが関連していたのに対し、ntAKIにはBMI、術前eGFR、手術時間のみが関連していた。術中の尿量はvtAKIとntAKIの両者に関連していた。VIFは全て2以下であり多重共線性は認めなかった。

(5) 術後アウトカムとAKIの関連性の検討

術後合併症を表6に示した。ntAKI群の患者は、非AKI群に比べて再手術となった患者が多く（2.4% vs. 9.4%、補正P＝0.048）、vtAKI群および非AKI群と比べて合併症発生率が高かった（23.1% vs. 49.0%, 補正P＝0.010、30.0% vs. 49.0%、補正P＝

0.023）。院内死亡例4例を除外した21名の患者が退院時に腎機能の増悪を認めていた。21名のうち8名はAKI群、13名は非AKI群であったが（P＝0.009）、ntAKIのみが腎機能悪化と関連していた（P＝0.004）。

術後の入院期間はAKIの有無によって差は認めなかった。しかし、ntAKI群の患者はvtAKI群および非AKI群の患者と比べて入院期間が長かった（ntAKI：16 [12-25.3] 日 vs. vtAKI/non-AKI：14 [11-20] 日、P＝0.026）。

表5　AKIタイプ別のリスク因子関連性の検討

	AKI (n=135)		vtAKI (n=82)		ntAKI (n=53)	
	オッズ比 [95%信頼区間]	P値	オッズ比 [95% 信頼区間]	P値	オッズ比 [95% 信頼区間]	P値
年齢（歳）	1.010 [0.984-1.040]	0.480	1.020 [0.987-1.050]	0.279	1.000 [0.965-1.040]	0.851
性別（男性）	2.790 [1.460-5.330]	**0.002**	2.960 [1.300-6.740]	**0.010**	2.010 [0.785-5.150]	0.145
BMI（kg/m^2）	1.110 [1.030-1.190]	**0.005**	1.050 [0.969-1.130]	0.237	1.120 [1.020-1.250]	0.023
術前eGFR（10mL/min/1.73m^{2}毎）	0.848 [0.758-0.949]	**0.004**	1.060 [0.939-1.200]	0.344	0.620 [0.511-0.752]	**<0.001**
高血圧	2.210 [1.330-3.680]	**0.002**	2.100 [1.160-3.820]	**0.015**	1.840 [0.795-4.260]	0.154
糖尿病	1.650 [1.050-2.590]	0.031	1.420 [0.845-2.390]	0.186	1.450 [0.728-2.880]	0.292
手術時間（10分毎）	1.030 [1.010-1.050]	**0.010**	0.999 [0.976-1.020]	0.934	1.050 [1.020-1.080]	**<0.001**
尿量（0.1 mL/kg/h 毎）	0.919 [0.891-0.948]	**<0.001**	0.918 [0.884-0.953]	**<0.001**	0.940 [0.899-0.982]	**0.005**
術中体液バランス（1 mL/kg/h 毎）	0.994 [0.905-1.090]	0.897	0.943 [0.843-1.050]	0.304	1.060 [0.917-1.210]	0.454
赤血球輸血（単位）	1.18 [0.971-1.450]	0.095	0.861 [0.617-1.200]	0.379	1.21 [0.957-1.54]	0.109

表6　非AKI患者、vtAKI患者、ntAKI患者別の術後合併症

	非AKI患者（615名）	vtAKI患者（82名）	ntAKI患者（53名）	P値
肝不全 Grade A／B or C	104 (16.9%) 70 (11.4%)／34 (5.5%)	9 (11.0%) 8 (9.8%)／1 (1.2%)	15 (28.3%) 7 (13.2%)／8 (15.1%)	0.036
腹水	14 (2.3%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0.248
胆汁漏	55 (8.9%)	7 (8.5%)	7 (13.2%)	0.511
感染	48 (7.8%)	1 (1.2%)	5 (9.4%)	0.041
呼吸器合併症	17 (2.8%)	2 (2.4%)	3 (5.7%)	0.424
心血管合併症	8 (1.3%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0.492
再手術	15 (2.4%)*	3 (3.7%)	5 (9.4%)	0.017
上記合併症あり	191 (30.0%)*	19 (23.1%)†	26 (49.0%)	0.006

数値は人数（%）で示した。

*：ntAKI患者と比較してHolm法による補正で有意差を認めた。

†：ntAKI患者と比較してHolm法による補正で有意差を認めた。

4. 考察

本研究において、肝切除後72時間以内のAKIは750名中135名（18.0%）に認められた。さらに、診断のタイミングによって2つのサブグループに分けた場合、手術直後のみのsCr値上昇で診断されるvtAKIは82名、手術翌日以降に診断基準を満たすntAKIは53名で認められた。すなわち、AKIの約3分の2はごく一過性のsCr値上昇のみで診断されるvtAKIであった。

既知の10個のリスク因子のうち7つは本研究においてもAKI発生との関連を認めた。サブグループに分けて解析した場合、vtAKIとntAKIに関連するリスク因子に明らかな違いを発見した。さらに、ntAKI患者は合併症発生率が高く、退院時腎機能の悪化、および入院期間延長と関連していたのに対し、vtAKIではそれらの関連を認めなかった。

私が知る限り、本研究のように診断のタイミングに注目して肝切除後AKIを検討した報告は存在しない。本研究は肝切除後AKIの多くがvtAKIで、アウトカムとの関連から臨床的意義は小さく、リスク因子もntAKIと異なる可能性を示した。さらに、vtAKIは手術直後の採血が無い場合は診断されずに見逃されることとなる。これらの結果から、私は、今後の肝切除後AKIに関する研究において、sCr値測定と診断のタイミングを明確にすること、vtAKIとntAKIを区別して検討することを提案する。

本研究におけるAKI発生率である18.0%は過去の研究(Bressan et al., 2018; Correa-Gallego et al., 2015a; Kim et al., 2019; Lim et al., 2016; Slankamenac et al., 2009)とほぼ同様であった。しかし、より低い発生率を報告している研究(Cho et al., 2014; Kambakamba et al., 2015; O'Connor et al., 2016)も存在する。肝切除術後AKIの発生率は、AKIの定義、診断基準、診断期間、患者集団によっても影響を受けると考えられる。さらに、本研究の結果から、術直後のsCr値を用いた診断が行われたかどうかが大きな影響を与えることが分かった。本研究において、術直後のsCr測定が行われなかった場合にはvtAKIは診断されず、AKI発生率はntAKIに相当する7.1%という結果になっていた。

本研究では術後AKIを術後72時間以内（術後３日目まで）に診断されたものと定義した。これは、クリニカルパスに基づいて全ての患者で術後1～3日目にsCr値が測定されていたためである。しかし、術後3日目に新たにAKIと診断された患者は存在しなかった。過去の研究では、診断のタイムフレー

ムを48時間あるいは72時間に設定した研究が存在していたが、私の検討ではこの違いは術後AKIの発生率にはほとんど影響しないと考えられた。

周術期のAKIの発生原因は多岐にわたる。低血圧に伴う腎臓の低灌流や手術侵襲による全身性炎症反応は糸球体濾過を低下させる。水分喪失、出血、麻酔による血管拡張などに伴う術中の腎低灌流は交感神経活性を増加させ、アンジオテンシンⅡや抗利尿ホルモンの分泌を介してGFRを維持するように働く。しかし、腎低灌流が内因性代償を超えて遷延した場合には術後AKIが発生する。肝切除術では、他の腹部手術とは異なり、肝切除中の出血を抑えるために低CVP管理が好まれる。周術期の赤血球輸血はAKIのリスク因子として報告されているため(Tomozawa et al., 2015)、低CVP管理が出血量を減らすことでAKIのリスクを低減する可能性がある。一方で、低CVPを達成するための輸液制限が長時間に及ぶと腎低灌流からAKIを引き起こすかもしれない。本研究では、肝実質切除に要した時間は記録されていなかったが、長い手術時間はntAKIのリスク因子であった。したがって、長時間の低CVP管理はより遷延する術後AKIの原因となる可能性がある。

過去の研究(Bressan et al., 2018; Ishikawa et al., 2017)では、周術期のAKIは術後の短期的な合併症や予後、そして長期的な予後や慢性腎臓病への進展と関連することが報告されてきた。さらに、これらの影響は、AKIが完全に回復していたとしても認められていた。しかし、本研究のvtAKIのように術直後の一過性のsCr値上昇の意義に関しては不明であった。本研究は、肝臓手術において、術後1日目以降に診断基準を満たすntAKIのみが術後合併症、入院期間延長、退院時腎機能の悪化と関連することを明らかにした。したがって、将来的に肝臓手術後AKIの検討を行う研究者は、より臨床的重要性の高いntAKIに注目して検討を行うべきである。

本研究にはいくつか限界点がある。まず、過去の研究と同じく、本研究のAKI診断基準がsCr値のみに基づいて行われた点である。KDIGOのAKI診断基準はsCr値と尿量の2つの診断方法を有する。尿量基準を用いなかったことは、AKIの発生率を過小評価した可能性がある。2つ目に、本研究は単施設の後ろ向きコホート研究であるため、一般化可能性の問題が考えられる。また、本研究は収集限界である750例の症例を解析したが、AKI発生例は135例であったため、AKIをサブグループに分けて10個のリスク因子を別々に検討するためにはサンプルサイズが不足していると考えられた。最後に、本研究は肝切除患者を対象として行ったため、他の腹部手術でも同様の知見が得られるかは分からない。

第二章の結語として、肝臓手術後には18%の患者でAKIが発生していたが、その約3分の2は手術直後のみsCr値が一過性に上昇しているvtAKIであった。さらに、vtAKIは術後1日目以降も診断されるntAKIに比べて臨床的な重要性は低いこと、リスク因子が明らかに異なることが分かった。今後は2つのAKIサブタイプを分類して肝切除後AKIを検討すべきであると考えられた。

第三章　肝胆膵大手術が微小循環反応に与える影響の検討

1．緒言

術中血行動態管理の目的は、全身麻酔・手術侵襲・出血・術前合併症などの影響によって臓器灌流と酸素供給が障害されることを防ぐため、血管内容量・心拍出量・臓器灌流圧を保つことである。そのため、血圧や心拍出量などのマクロ循環指標を指標とした循環管理が行われてきた。しかし、目標指向型循環管理のようにマクロ循環指標に基づいた循環管理は、高リスク腹部外科手術のアウトカムを改善するためには十分ではないという報告もある(Pearse et al., 2014)。これについて、過去の報告ではマクロ循環とミクロ循環の乖離が指摘されている(De Backer et al., 2002; Ince, 2015)。すなわち、マクロ的な血行動態指標が正常化された後にも微小循環の障害が遷延する可能性がある(Domizi et al., 2019; Stens et al., 2015; van Genderen et al., 2014)。

近赤外線分光法計（near-infrared spectroscopy：NIRS）は、非侵襲的に局所組織酸素飽和度（tissue oxygen saturation：StO_2）を測定し、特に心大血管手術において脳虚血を検出する医療機器として発展した。近年、NIRSと血管閉塞試験（vascular occlusion test：VOT）を組み合わせることにより、局所の血管内皮細胞機能によって調整される微小血管反応性を評価する方法が報告されている。血流の途絶によるStO_2下降速度、再灌流によるStO_2と回復速度は、虚血下の酸素抽出と再灌流後の血流回復速度を反映している。とくに、StO_2回復速度の低下は血管内皮細胞機能低下を反映しているとされ、敗血症患者や心臓手術後患者の予後関連因子であると報告されている。同様に、微小血管内皮細胞の機能低下は腹部大手術後のアウトカムと関連している可能性がある。過去の少数の研究では腹部手術後の血管内皮細胞機能の低下が示されているが、腹部手術の中でも長時間で複雑な手術である肝胆膵大手術前後における微小血管反応性の変化の報告はない。

本研究ではNIRSとVOTを用いて、長時間肝胆膵大手術の術前後で微小血管反応性がどのように変化するかを検討した。

2. 方法

本研究は北海道大学病院自主臨床研究センターの承認を得て行った（自018-0016）。それぞれの患者に対して、本研究に関する十分な説明を行った後に書面による研究参加同意を取得した。

(1) 対象患者

2018年12月から2019年12月の間に北海道大学病院消化器外科IIにおいて8時間以上要する見込みの肝胆膵手術を受ける患者のうち、以下の除外基準のいずれも満たさない患者を対象とした。

(2) 除外基準

① 末梢動脈疾患を有する患者
② 腹部大動脈瘤を指摘されている患者
③ 深部静脈血栓症のある患者
④ ニューヨーク心臓協会による心機能分類がII※以上の患者
⑤ 血小板数が10万/L以下の患者
⑥ 血液透析を受けている患者

※身体活動に軽度の制限があり、安静時に症状はないが日常生活における身体活動で疲労、動悸、呼吸困難や狭心痛が起きる。

(3) 麻酔方法

適応のある患者には全身麻酔導入前に硬膜外麻酔を施行した。全身麻酔はプロポフォール、フェンタニル、レミフェンタニル、ロクロニウムで導入し、セボフルラン／デスフルラン／プロポフォールのいずれかを用いて維持した。術中は標準モニター（心電図、パルスオキシメーター、非侵襲的血圧測定、呼気二酸化炭素モニター）に加え、観血的動脈圧測定、中心静脈圧測定、BISモニターを使用した。動脈ラインをフロートラック（Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA）に接続することで心係数を測定した。体温は膀胱温を持続的に測定し、手術前後の微小血管反応性の測定の際には非接触型赤外線体温計を使用して皮膚温を測定した。平均体表温はRamanathanの方法(Ramanathan, 1964)で計算した。手術中の血行動態管理は、担当麻酔科医に一任し、血圧や心係数を維持するための輸液輸血や血管作動薬の使用は各麻酔科医の判断で行った。

(4) 微小血管反応性の評価

微小血管反応性の評価は全身麻酔下において、手術開始直前と手術終了直後の2回行った。StO_2はNIRO-200NX（浜松ホトニクス、浜松、日本：以下NIRO）を用いて測定した。血管閉塞試験は、上肢の動静脈ラインへの干渉を避けるために下肢で行った。NIROの測定プローブ（Sサイズ、発光受光器間距離3 cm）を左足底の正中付近に長軸方向に貼付した。安定したベースラインの測定が完了した後、左大腿に装着したカフを250 mmHgに加圧して3分間の下肢虚血を誘導した。3分経過後に加圧したカフを速やかに解除した。加圧前、加圧中および解除後に測定値がベースラインに戻るまでの間、StO_2は0.5秒間隔で記録した。VOTによるStO_2パラメータは以下のように定義・計算した。

① 低下速度（VO_2、%/分）：ベースラインから最低値への減少速度
② 回復速度（RecStO_2、%/秒）：駆血解除後の10秒間の上昇速度
③ 上昇時間（tM、秒）：最低値から最高値までの所要時間
④ StO_2変化（ΔStO_2、%）：ベースラインと最高値の差

測定のための駆血カフ及びNIROプローブの設置方法を図6に示した。
VOTによるStO_2の典型的な変化を図7に示した。

図6　測定のための駆血用カフおよびNIROセンサーの設置

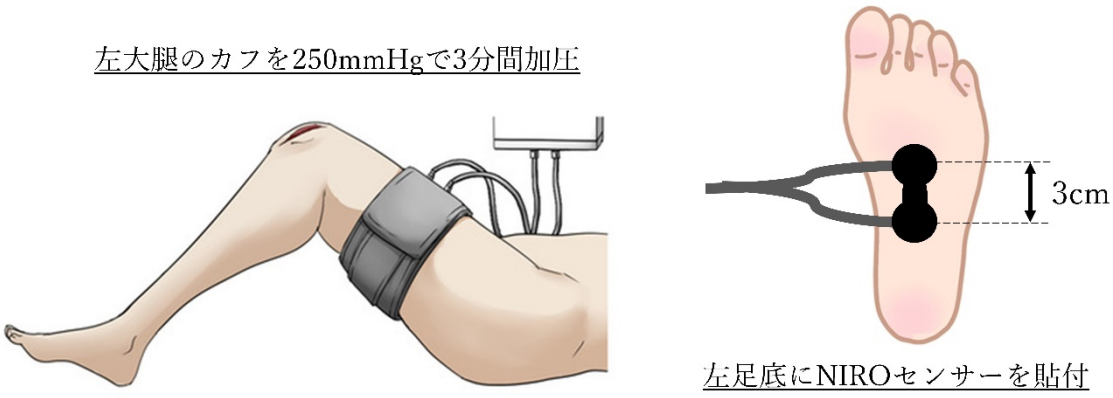
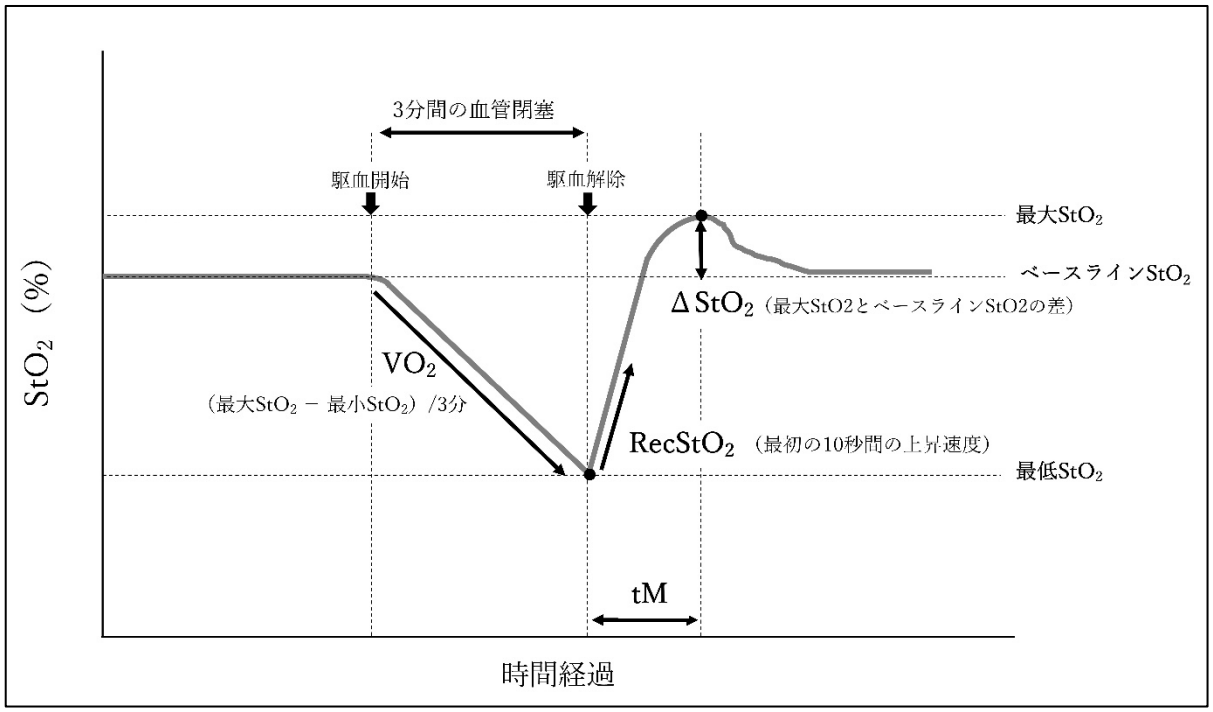


図7　VOTによるStO_2変化の例と計算値の算出



(5) 観察項目

① 主要評価項目

手術前-後の微小血管反応性の変化（$RecStO_2$およびtMで評価）

② 副次評価項目

微小血管反応性低下の有無による術後2日目のPOMSスコア（表7）

③ 探索的解析

微小血管反応性の低下と関連する周術期因子

表7　Post-operative Morbidity Survey Score（POMSスコア）

合併症の種別	診断基準
呼吸器系	新たに酸素投与や呼吸補助が必要となった
感染	24時間以内の38度を超える発熱または抗菌薬の投与
腎臓※	乏尿（＜500 ml／日），sCr上昇（ベースラインより30%以上）
消化管	嘔気嘔吐や腹部膨満などを含め食事開始に耐えられない状態
心血管系	24時間以内に以下の事項に関して検査や治療を実施：心筋虚血、輸液を必要とする低血圧、不整脈、心原性肺水腫、塞栓イベント

神経系	新たな神経学的脱落所見、せん妄、昏睡
創部合併症	処置が必要な創し開、創部の排膿・ドレナージ
血液系	24時間以内に赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤を輸血
痛み	非経口のオピオイド投与か局所麻酔を要する創部痛

※オリジナルのスコアリング項目から膀胱留置カテーテルの留置は除外した。これは術後2日目の時点で通常全例がカテーテル留置を継続されているためである。

(6) 統計解析

過去の研究によると、RecStO$_2$の標準誤差は0.91%、標準偏差は約3%であった。正規分布を仮定すると、標準偏差を3%、許容する誤差を0.91%とした場合、95%信頼区間の計算から求めるサンプルサイズは

$1.96 \times 3.0/\sqrt{n} = 0.91 \quad \Leftrightarrow \quad n = 41.75 \fallingdotseq 42$例となる。

以上の結果より、本研究のサンプルサイズを50例とした。

① 主要評価項目

各患者における手術前後の微小血管反応性の低下はウィルコクソンの符号順位和検定を用いて検討した。

② 副次評価項目

微小血管反応性低下の有無により2群に分け、2群間の術後2日目のPOMSスコアをMann-WhitneyのU検定を用いて検討した。

統計解析にはEZR version1.37（自治医科大学埼玉医療センター、埼玉）を使用した。なお、EZRはRの日本語グラフィカルユーザーインターフェースである。P値は0.05未満を有意とした。

3. 結果

(1) 対象患者

期間中59名の患者を登録し、9名の患者が以下の理由により除外された。

腹腔内の転移により試験開腹で終了した：4名

手術開始前にアナフィラキシーショックにより手術中止：1名

NIRSの計測エラー：2名

血行動態の記録エラー：1名

術中の予期せぬ心停止による研究遂行不能：1名

したがって、50名の患者が解析対象となった。

(2) 患者背景

年齢、性別、身体情報、術前合併症および内服薬、手術中の情報を表8に示した。術前および術後測定時の血行動態指標、体温、血液ガス分析データを表9に示した。

表8　患者背景と術中情報

項目	値
年齢（歳）	70.5 [64.8, 76.0]
男性	31 (62%)
身長（cm）	162 [155, 168]
体重（kg）	59.7 [52.5, 69.3]
BMI （kg/m^2）	22.7 [21.1, 24.6]
合併症	
高血圧	25 (50%)
高脂血症	10 (20%)
糖尿病	13 (26%)
慢性閉塞性肺疾患	5 (10%)
虚血性心疾患	2 (4%)
脳梗塞	3 (6%)
内服薬	
スタチン	7 (14%)
ステロイド	2 (4%)
手術時間（分）	519 [401, 630]

手術術式	
膵頭十二指腸切除	34 (68%)
肝切除	10 (20%)
その他	6 (12%)
硬膜外麻酔	46 (92%)
出血量（mL）	775 [431, 1381]
輸液量（mL）	3427 [2575, 4325]
尿量（mL）	580 [338, 1071]
尿量（mL/kg/h）	1.04 [0.54, 1.73]
赤血球輸血投与	16 (32%)
新鮮凍結血漿投与	12 (24%)
術中体液バランス（mL）	3378 [2484, 4519]
術中体液バランス（mL/kg/h）	5.57 [4.79, 6.84]
血管作動薬の持続投与	
フェニレフリン	32 (64%)
ノルアドレナリン	9 (18%)
ドパミン	3 (6%)
術後ICU入室	40 (80)

連続変数は中央値[四分位範囲]、カテゴリー変数は人数（%）で示した。

表9　術前術後測定時の血行動態、体温、血液ガス分析所見（50名）

因子	術前測定	術後測定	P値
血行動態因子			
心拍数（beat/分）	62 [56, 68]	75 [64, 81]	<0.001
収縮期動脈血圧（mmHg）	88.2 [82.2, 101.3]	89.6 [82.3, 97.1]	0.88
拡張期動脈血圧（mmHg）	43.7 [40.0, 50.4]	42.9 [38.1, 47.2]	0.34
平均動脈血圧（mmHg）	58.7 [53.7, 66.2]	57.5 [52.8, 62.6]	0.33
心係数（L/min/m^2）	2.5 [2.2, 2.7]	2.9 [2.6, 3.2]	<0.001
1回拍出量（mL）	63.8 [57.2, 71.7]	67.7 [58.6, 75.5]	0.37
1回拍出量（mL/m^2）	39.5 [34.7, 45.2]	40.8 [36.9, 46.6]	0.40
1回拍出量変化率（%）	9.7 [7.3, 13.0]	8.1 [6.0, 10.1]	0.022
膀胱温（℃）	36.7 [36.5, 37.0]	37.9 [37.3, 38.1]	<0.001

平均体表温（℃）	34.0 [33.5, 34.3]	35.3 [34.5, 35.7]	<0.001
足底温（℃）	32.7 [31.1, 34.2]	35.2 [33.1, 36.5]	<0.001
膀胱温-体表温格差（℃）	2.8 [2.4, 3.2]	2.6 [2.1, 3.1]	0.18
血液ガス分析			
ヘモグロビン（g/dL）	11.0 [9.9, 11.8]	9.9 [9.0, 10.7]	<0.001
pH	7.39 [7.36, 7.42]	7.36 [7.33, 7.38]	<0.001
Base excess（mmol/L）	-0.2 [-1.3, 1.3]	-2.7 [-4.6, -0.9]	<0.001
グルコース（mg/dL）	135 [112, 153]	117 [99, 135]	<0.001
乳酸値（mmol/L）	0.9 [0.7, 1.3]	1.9 [1.5, 2.7]	<0.001

数値は中央値[四分位範囲]で示した。

(3) NIRSパラメータ測定値および計算値

結果を表10に示した。ベースラインのStO_2は術前と術後で差を認めなかったが、$RecStO_2$およびtMは術前値と術後値に有意な差を認めた。したがって、術前と比較して術後には微小血管反応性が低下していたと言える。組織酸素抽出を反映するVO_2は術後が有意に高かったが、最低StO_2には差が見られなかった。

表10　NIRSパラメータの 測定値および計算値

パラメータ	術前値	術後値	P値*
ベースライン StO_2 (%)	66.2 [59.5, 72.1]	65.9 [61.5, 70.3]	1.0
最低StO_2 (%)	55.5 [47.4, 62.3]	51.6 [43.4, 58.6]	0.065
VO_2（%/分）	3.85 [2.90, 5.08]	4.35 [3.69, 5.60]	< 0.001
$RecStO_2$（%/秒）	0.89 [0.62, 1.41]	0.74 [0.58, 1.06]	0.009
最高StO_2（%）	73.0 [68.9, 79.5]	73.8 [69.8, 8.1]	1.0
tM（秒）	41.3 [35.5, 56.5]	57.0 [42.9, 71.0]	0.002
StO_2変化（%）	7.7 [5.5, 10.2]	8.1 [5.4, 10.4]	1.0

数値は中央値[四分位範囲]で示した。

*：7つのパラメータを比較したためボンフェローニ法により補正値したP値を用いた

(4) 微小血管反応性の変化とアウトカム

術後2日目のPOMSスコアの中央値は2であった。1名を除いた患者が硬膜外麻酔±フェンタニル持続静注による鎮痛を受けていたことが影響していた。そのため、スコアリングから痛みの項目を除外したところ、27名の患者が1項目以上の合併症に該当し、23名の患者は痛みの項目以外の該当は無かった。この2つのグループの術後$RecStO_2$を比較したが、群間差は見られなかった。

(5) 微小血管反応性の変化の有無による検討

34名の患者が術前と比較して術後に相対的な$RecStO_2$の低下を認めていた。$RecStO_2$の低下幅の中央値は0.15%/秒であり、これは術前値の17%に相当していた。したがって、手術による微小血管反応性の低下を$RecStO_2$が術前値から15%以上低下した場合と定義した。この定義に従い、23名の患者が微小血管反応性の低下あり（A群）、27名が低下無し（B群）と分類された。

この2群について、術後2日目のPOMSスコアを比較したが、痛みの項目を含めるか除外するかに関わらず群間差を認めなかった。

(6) 微小血管反応性低下に関連する周術期因子の探索

上記のA群とB群において、背景因子、術中因子の群間差を検討した。患者背景（年齢・性別・BMI）、手術情報（手術時間・出血量・尿量・体液バランス）、測定時の血行動態、血液ガス分析の所見に群間差を見つけることは出来なかった。

4. 考察

この研究では、長時間肝胆膵大手術の前後でNIRSとVOTを組み合わせて微小血管反応性の変化を検討した。その結果、①当該手術では手術前と比較して手術後に微小血管反応性が低下する、②術後の微小血管反応性低下はマクロ循環指標とは関連しない、③POMSスコアで評価した短期予後は微小血管反応性の相対変化とは関連しない、④微小血管反応性低下と関連する周術期の因子は見つからなかった。

血管内皮細胞は血管トーヌスの調整、水分の血管外への漏出、血管内凝固や炎症の調節に関して重要な役割を担っている(van Hinsbergh, 2012)。血管内皮細胞から放出される血管拡張物質は、血管の緊張や血流を調整することで各組織の酸素需要に見合った血流の分配を制御している(Ince, 2005)。周術期の血管内皮細胞機能不全は、術後の心血管イベントや臓器障害という術後合併症のリスクとなることが言われている(Ekeloef et al., 2020; McIlroy et al., 2014)。短時間のVOTによる虚血負荷は血管内皮細胞から一酸化窒素（nitric oxide：NO）を放出させ、再灌流後の内皮細胞誘発性血管拡張を引き起こす。$RecStO_2$は再灌流後の血流回復速度の指標であり、$RecStO_2$低下は内皮細胞誘発性血管拡張の低下を意味するとされる。したがって、本研究で認めた術後の$RecStO_2$低下は、手術や全身麻酔に伴う血管内皮細胞機能障害に基づくNO産生低下を反映していると考えられる。

過去の研究では、敗血症(Neto et al., 2014)や心臓手術後(Butler et al., 2018; Kim et al., 2015; Morel et al., 2014; Scolletta et al., 2019)の患者に対してNIRSとVOTを組み合わせた微小血管反応性評価が行われている。しかし、腹部大手術を対象とした研究は1つしか報告されていない(Feldheiser et al., 2016)。今回私は、中央値8時間を超える肝胆膵大手術に対して、術後の微小血管反応性の相対的な低下を初めて報告した。長時間大侵襲腹部手術は、敗血症や心臓手術と同様に、全身性の炎症反応を惹起し、微小循環や血管内皮細胞機能を障害しうる(Lahiri et al., 2016; Riedel et al., 2013)。デジタルパルス振幅計を用いた評価では、大腸手術直後に血管内皮細胞機能とNOバイオアベイラビリティーが低下すると報告されている(Ekeloef et al., 2019; Ekeloef et al., 2017)。しかし、手術侵襲による炎症反応以外に、周術期の血管内皮細胞機能、微小血管反応性の低下に関係する因子に関してはほとんど報告されていない。本研究では、約3分の2の患者で相対的な微小血管反応性低下が観察されたが、低下に関連する周術期因子を見出すことは

できなかった。これについては、さらなる研究によって修正可能なリスク因子が明らかにされることが期待される。

理論上は血管内皮細胞機能だけでなく、血流自体も微小血管反応性や$RecStO_2$に影響を与えることが想定される。実際に、$RecStO_2$と血圧の関連性を指摘した報告もされている(Georger et al., 2010; Mesquida et al., 2012)。しかし、本研究において全身の循環指標である血圧や心拍出量は良好に維持されており、それらマクロ循環指標と微小血管反応性の変化は関連しなかった。同様に、Feldheiserらは非心臓手術において目標指向型循環管理によりマクロ循環指標を維持しても$RecStO_2$は低下したと報告している(Feldheiser et al., 2016)。したがって、腹部大手術後の微小血管反応性の低下は、たとえマクロ循環指標が良好に維持されていたとしても、血管内皮細胞機能の障害単独で起こりうると考えられる。一方で、本研究では約半数の患者が術後の測定時に血管作動薬の持続投与を受けていた。血管作動薬がNIRSパラメータにどのような影響を与えるのかは良く分かっていない。唯一、敗血症性ショック患者に対してノルアドレナリンで血圧を回復させると$RecStO_2$は改善したという報告がされている(Georger et al., 2010)。しかし、本研究では血管収縮薬の有無にかかわらず血圧は同程度であったため、血管作動薬使用が直接結果に与えた影響はほとんどないと考えられる。

過去の研究では敗血症患者における微小血管反応性低下と予後悪化の関連性が報告されている(Neto et al., 2014)。一方で、心臓手術の周術期における5つの研究では、4つが周術期の微小血管反応性低下を報告している。しかし、そのうち術後アウトカムの悪化との関連を示したのは2つのみ(Butler et al., 2018; Kim et al., 2015)で、他の2つではアウトカムと微小循環反応性低下の関連は認められなかった(Morel et al., 2014; Scolletta et al., 2019)。Kimらが報告した最も大きい研究では233人の患者を対象としていたが、術後1日目にも$RecStO_2$低下が持続していた患者では合併症発生率が高かった。同様に、ButkerらはICU入室時と6時間後に$RecStO_2$が低下していた患者は、人工呼吸期間・ICU滞在期間・入院期間が長かったとしている。
これに対して、腹部手術におけるアウトカムとの関連性を調べた研究は存在しない。本研究では、微小血管反応性の術前後での相対変化に焦点を当て、短期的なアウトカムとの関連性を調査した。相対変化に注目した理由は、過去の報告から$RecStO_2$のベースライン値にかなりの個体差が存在することが分かっていたからである(Feldheiser et al., 2016)。その結果、相対的な微小血管反応性低下と術後2日目のPOMSスコアの関連性は認められなかっ

た。先に述べたように、本研究では微小血管反応性低下の有無にかかわらずマクロ循環指標（血圧、心拍出量）は良好に保たれていた。したがって、マクロ循環が不十分かつ微小血管反応性が低下している場合には注意が必要かもしれない。

重症患者の微小循環の評価は近年注目されてきており、その評価には複数の方法がある(De Backer et al., 2010)。NIRSとVOTを組み合わせた方法は間接的な手法であるが、非侵襲的で検査者間再現性が高いことが長所である。過去の研究において、RecStO$_2$は血管内皮機能評価のゴールドスタンダードと考えられる血流依存性血管拡張反応検査と高い相関性を示したと報告されている(McLay et al., 2016a)。さらに、NIRSとVOTは組織酸素消費（VO$_2$）を合わせて評価可能である。しかし、技術的な問題点も挙げられる。現在臨床使用可能であるNIRSは異なる複数の会社から発売されており、測定原理や測定に使用している波長数が異なるため、異なる機器で測定されたパラメータ同士を直接比較することは出来ない(Fellahi et al., 2013; Steenhaut et al., 2017)。また、本研究では実臨床への影響を最小限にするために足底を測定部位に選択したが、過去の研究では他にも母指球筋(Morel et al., 2014; Scolletta et al., 2019)・前腕(Butler et al., 2018; Monthe-Sagan et al., 2016)・前脛骨筋(McLay et al., 2016a; McLay et al., 2016b)・腓腹筋(Roux-Mallouf et al., 2017; Willingham et al., 2016)などの部位で測定が行われていた。これら異なる部位での測定結果同士も直接比較することはできない。さらに、VOTと組み合わせた場合、駆血圧や駆血時間、StO$_2$下降速度や上昇速度の計算に関して統一された手法は存在しない(Mesquida et al., 2013)。

本研究には複数の限界点がある。まず、本研究は観察研究として施行したため、麻酔方法を統一していなかった。多くの症例の麻酔維持には吸入麻酔薬（セボフルランあるいはデスフルラン）が使用されていたが、静脈麻酔薬（プロポフォール）が使用されている症例も4例存在した。吸入麻酔薬と静脈麻酔薬は微小血管反応性に与える影響が異なるという報告もあるが(Bernet et al., 2011; Cho et al., 2017)、この点に関しては結論が出ていない。さらに、硬膜外麻酔は4例で使用されていなかった。硬膜外麻酔は内臓血流を増加させる効果が報告されているが(Richards et al., 2013)、本研究で測定部位とした四肢の血流に与える影響は未知数である。次に、本研究では手術直前直後の微小血管反応性の相対変化のみに注目し、術後継続的な評価は行わなかった。この理由として、全身麻酔単独による微小血管反応性へ

の影響が報告されているため、覚醒後も含めた相対変化の評価においては全身麻酔薬の影響を除外できないと考えたためである。しかし、手術翌日以降の微小血管反応性低下が術後アウトカムと関連する可能性もあり、今後検討する必要がある。最後に、本研究では測定部位として足底を選択したが、これは研究の外的妥当性を制限する可能性がある。微小血管反応性の評価は母指球筋のStO_2を用いて測定されることが最も多いため、今後は同部位による評価も検討したい。

第3章の結語として、肝胆膵長時間手術患者において、術前後の下肢の微小血管反応性変化を足底の組織酸素飽和度変化により評価し、手術前後で微小血管反応性が低下することを示した。しかし、微小血管反応性低下と短期予後の相関関係や関連因子について明らかにすることは出来なかった。本研究の結果からは、少なくともマクロ循環指標が十分に維持されていれば、微小血管反応性低下が臨床転帰に与える影響は少ないと考えられた。

総括

1．本研究は以下を明らかにした。

(1) 肝切除術を受ける患者において、SVVを変化させた二相性のGDTプロトコルを導入することで、マクロ循環指標を維持しながら従来の低CVP管理と比較して術中出血量を減少させる可能性が示された。また、肝切除完了後からの管理においてもGDTは適切な輸液負荷と心血管作動薬の使用をガイドし、輸液過剰を抑制する可能性を示した。

(2) GDTによる術中の輸液量減少は、肝切除術直後のsCr値の上昇に影響する可能性を考えた。手術直後のみsCr値が上昇してAKIと診断されるケース（vtAKI）はAKI診断例の3分の2を占めていたが、手術後1日目以降もAKI診断基準を満たすケース（ntAKI）に比べて、手術合併症や退院時腎機能に与える影響が軽微であることが分かった。

(3) 肝切除後のvtAKIとntAKIは明らかに関連リスク因子が異なっており、両者の違いを認識せずに検討することは、AKIの発生率やリスク因子、および術後アウトカムの検討に大きな影響を与える。したがって、今後の肝切除後AKIの検討においては、これら2つのサブタイプを明確に区別する必要があることを初めて提唱した。

(4) 肝胆膵長時間手術の術後には術前と比較して血管内皮細胞機能低下による微小血管反応性低下が観察された。しかし、術直後の微小循環反応性低下はマクロ循環指標が保たれている限りは、術後アウトカムに与える影響は観察されなかった。

2．本研究で得られた知見の意義は以下のように考える。

第一章では、肝切除術における新たなGDTプロトコルの有用性を、出血量の減少、過剰輸液の抑制の2つの側面から示した。しかし、輸液量の減少による周術期AKIの発生は懸念事項である。第一章の介入群では手術直後の一過性sCr値上昇を認めた症例が増える傾向にあった。この点について、第二章では、術直後に見られる一過性のsCr値上昇の病的な意義は小さいことを明らかにした。第三章では、手術侵襲による微小血管反応性の変化を評価したが、その変化の有無にかかわらずマクロ循環指標が正常に維持されている限りは術後アウトカムへの影響は認めなかった。これは

GDTによりマクロ循環指標を維持することの有用性を補完する知見となると考える。

3. 今後の展望と課題

肝胆膵外科手術は侵襲度が高く、術中の麻酔管理が術後アウトカムに影響を与えうる手術領域である。長時間腹部手術では、出血や不感蒸泄による体外への水分喪失に加えて、血管透過性の亢進による血管内水分の血管外（古典的にはサードスペースと呼ばれる）へのシフトも大きくなる。さらに、全身麻酔や硬膜外麻酔、手術による生体反応が惹起した炎症反応は血管拡張反応を引き起こす。麻酔科医は、手術中の患者の状態に合わせて、輸液や心血管作動薬を適切に使用することを求められる。このような背景において、輸液反応性の指標としてのSVVに加えて心拍出量をモニタリングしながら行うGDTは一定の有効性が期待できる管理方法である。

当該分野の中でも、流入血遮断を用いる肝切除術は二相性の循環管理が要求されるという点で、他の術式とは異なった視点が必要である。私は本研究でSVVを輸液制限の代用としてCVPよりも優れている可能性を示した。輸液制限においてCVP値の測定が不要であれば、中心静脈カテーテル挿入を回避できる症例があり、リスクや合併症の点からも患者利益につながることが期待される。一方で、肝切除における過剰輸液の回避が臨床転帰に与える影響についてはさらに検討する必要がある。

また、本研究において手術侵襲はマクロ循環の障害の有無にかかわらずミクロ循環調節障害を生じることが示された。虚血再灌流負荷に対するミクロ循環の反応性と術後合併症の関連性を明らかにすることは出来なかったが、ミクロ循環障害は術後合併症の一因となりうる。したがって、ミクロ循環障害をより直接的に評価する試みが必要である。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究に関してご指導とご助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院 麻酔・周術期医学教室の森本裕二 教授に深く御礼申し上げます。また、第一章および第二章の研究にご協力いただきました北海道大学病院消化器外科Ⅰの先生方、第三章の研究にご協力いただきました消化器外科Ⅱの先生方、全ての研究にご協力いただきました麻酔科の先生方には心より感謝いたします。さらに、研究に関わる統計相談に関しまして、北海道大学病院 臨床研究開発センター 生物統計部門長 伊藤陽一 教授、北海道大学大学院医学研究院 社会医学分野 医学統計学教室の横田勲 准教授に厚く御礼申し上げます。

第3章で使用した論文「Altered microvascular reactivity assessed by near-infrared spectroscopy after hepato-pancreato-biliary surgery」はSpringer Nature 社が発刊するJournal of Clinical Monitoring and Computingにて2021年4月7日付でオンライン掲載されています。本学位論文への使用に関しては、Springer Nature社から許可を得て複製しています。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L., and Palevsky, P. (2004). Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical care (London, England) *8*, R204-212.

Bernet, C., Desebbe, O., Bordon, S., Lacroix, C., Rosamel, P., Farhat, F., Lehot, J.J., and Cannesson, M. (2011). The impact of induction of general anesthesia and a vascular occlusion test on tissue oxygen saturation derived parameters in high-risk surgical patients. J Clin Monit Comput *25*, 237-244.

Bressan, A.K., James, M.T., Dixon, E., Bathe, O.F., Sutherland, F.R., and Ball, C.G. (2018). Acute kidney injury following resection of hepatocellular carcinoma: prognostic value of the acute kidney injury network criteria. Can J Surg *61*, E11-E16.

Butler, E., Mahendran, S., Nguyen, J., and Aneman, A. (2018). Microvascular reactivity, assessed by near-infrared spectroscopy and a vascular occlusion test, is associated with patient outcomes following cardiac surgery: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol *35*, 356-364.

Chaudery, H., MacDonald, N., Ahmad, T., Chandra, S., Tantri, A., Sivasakthi, V., Mansor, M., Matos, R., Pearse, R.M., Prowle, J.R.*, et al.* (2019). Acute Kidney Injury and Risk of Death After Elective Surgery: Prospective Analysis of Data From an International Cohort Study. Anesth Analg *128*, 1022-1029.

Cho, E., Kim, S.C., Kim, M.G., Jo, S.K., Cho, W.Y., and Kim, H.K. (2014). The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study. BMC Nephrol *15*, 169.

Cho, Y.J., Bae, J., Kim, T.K., Hong, D.M., Seo, J.H., Bahk, J.H., and Jeon, Y. (2017). Microcirculation measured by vascular occlusion test during desflurane-remifentanil anesthesia is superior to that in propofol-remifentanil anesthesia in patients undergoing thoracic surgery: subgroup analysis of a prospective randomized study. J Clin Monit Comput *31*, 989-997.

Choi, S.S., Jun, I.G., Cho, S.S., Kim, S.K., Hwang, G.S., and Kim, Y.K. (2015). Effect of stroke volume variation-directed fluid management on blood loss during living-donor right hepatectomy: a randomised controlled study. Anaesthesia *70*, 1250-1258.

Correa-Gallego, C., Berman, A., Denis, S.C., Langdon-Embry, L., O'Connor, D., Arslan-Carlon, V., Kingham, T.P., D'Angelica, M.I., Allen, P.J., Fong, Y.*, et al.* (2015a). Renal function after low central venous pressure-assisted liver resection: assessment of 2116 cases. HPB (Oxford) *17*, 258-264.

Correa-Gallego, C., Tan, K.S., Arslan-Carlon, V., Gonen, M., Denis, S.C., Langdon-Embry, L., Grant, F., Kingham, T.P., DeMatteo, R.P., Allen, P.J.*, et al.* (2015b). Goal-Directed Fluid Therapy Using Stroke Volume Variation for Resuscitation after Low Central Venous Pressure-Assisted Liver Resection: A Randomized Clinical Trial. J Am Coll Surg *221*, 591-601.

De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.C., Dubois, M.J., and Vincent, J.L. (2002). Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. American journal of respiratory and critical care medicine *166*, 98-104.

De Backer, D., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Favory, R., Creteur, J., and Vincent, J.L. (2010). Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. Intensive care medicine *36*, 1813-1825.

Debrunner, F., and Buhler, F. (1969). "Normal central venous pressure," significance of reference point and normal range. Br Med J *3*, 148-150.

Domizi, R., Damiani, E., Scorcella, C., Carsetti, A., Castagnani, R., Vannicola, S., Bolognini, S., Gabbanelli, V., Pantanetti, S., and Donati, A. (2019). Association between sublingual microcirculation, tissue perfusion and organ failure in major trauma: A subgroup analysis of a prospective observational study. PloS one *14*, e0213085.

Dunki-Jacobs, E.M., Philips, P., Scoggins, C.R., McMasters, K.M., and Martin, R.C., 2nd (2014). Stroke volume variation in hepatic resection: a replacement for standard central venous pressure monitoring. Ann Surg Oncol *21*, 473-478.

Ekeloef, S., Godthaab, C., Schou-Pedersen, A.M.V., Lykkesfeldt, J., and Gogenur, I. (2019). Peri-operative endothelial dysfunction in patients undergoing minor abdominal surgery: An observational study. Eur J Anaesthesiol *36*, 130-134.

Ekeloef, S., Larsen, M.H., Schou-Pedersen, A.M., Lykkesfeldt, J., Rosenberg, J., and Gogenur, I. (2017). Endothelial dysfunction in the early postoperative period after major colon cancer surgery. Br J Anaesth *118*, 200-206.

Ekeloef, S., Oreskov, J.O., Falkenberg, A., Burcharth, J., Schou-Pedersen, A.M.V., Lykkesfeldt, J., and Gögenur, I. (2020). Endothelial dysfunction and myocardial injury

after major emergency abdominal surgery: a prospective cohort study. BMC anesthesiology *20*, 67.

Feldheiser, A., Hunsicker, O., Kaufner, L., Köhler, J., Sieglitz, H., Casans Francés, R., Wernecke, K.D., Sehouli, J., and Spies, C. (2016). Dynamic muscle O2 saturation response is impaired during major non-cardiac surgery despite goal-directed haemodynamic therapy. Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition) *63*, 149-158.

Fellahi, J.L., Butin, G., Fischer, M.O., Zamparini, G., Gerard, J.L., and Hanouz, J.L. (2013). Dynamic evaluation of near-infrared peripheral oximetry in healthy volunteers: a comparison between INVOS and EQUANOX. J Crit Care *28*, 881 e881-886.

Feltracco, P., Brezzi, M.L., Barbieri, S., Serra, E., Milevoj, M., and Ori, C. (2008). Epidural anesthesia and analgesia in liver resection and living donor hepatectomy. Transplant Proc *40*, 1165-1168.

Georger, J.F., Hamzaoui, O., Chaari, A., Maizel, J., Richard, C., and Teboul, J.L. (2010). Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. Intensive care medicine *36*, 1882-1889.

Grams, M.E., Sang, Y., Coresh, J., Ballew, S., Matsushita, K., Molnar, M.Z., Szabo, Z., Kalantar-Zadeh, K., and Kovesdy, C.P. (2016). Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation *67*, 872-880.

Huntington, J.T., Royall, N.A., and Schmidt, C.R. (2014). Minimizing blood loss during hepatectomy: a literature review. J Surg Oncol *109*, 81-88.

Ince, C. (2005). The microcirculation is the motor of sepsis. Critical care (London, England) *9 Suppl 4*, S13-19.

Ince, C. (2015). Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. Critical care (London, England) *19 Suppl 3*, S8.

Ishikawa, S., Tanaka, M., Maruyama, F., Fukagawa, A., Shiota, N., Matsumura, S., and Makita, K. (2017). Effects of acute kidney injury after liver resection on long-term outcomes. Korean J Anesthesiol *70*, 527-534.

Kambakamba, P., Slankamenac, K., Tschuor, C., Kron, P., Wirsching, A., Maurer, K., Petrowsky, H., Clavien, P.A., and Lesurtel, M. (2015). Epidural analgesia and

perioperative kidney function after major liver resection. The British journal of surgery *102*, 805-812.

Kato, M., Kubota, K., Kita, J., Shimoda, M., Rokkaku, K., and Sawada, T. (2008). Effect of infra-hepatic inferior vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: a prospective, randomized, controlled study. World J Surg *32*, 1082-1087.

Kim, M., Kiran, R.P., and Li, G. (2019). Acute kidney injury after hepatectomy can be reasonably predicted after surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci.

Kim, T.K., Cho, Y.J., Min, J.J., Murkin, J.M., Bahk, J.-H., Hong, D.M., and Jeon, Y. (2015). Microvascular reactivity and clinical outcomes in cardiac surgery. Critical Care *19*, 316.

Kozek-Langenecker, Sibylle A., M.D. (2005). Effects of Hydroxyethyl Starch Solutions on Hemostasis. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists *103*, 654-660.

Lahiri, R., Derwa, Y., Bashir, Z., Giles, E., Torrance, H.D.T., Owen, H.C., O'Dwyer, M.J., O'Brien, A., Stagg, A.J., Bhattacharya, S.*, et al.* (2016). Systemic Inflammatory Response Syndrome After Major Abdominal Surgery Predicted by Early Upregulation of TLR4 and TLR5. Annals of Surgery *263*, 1028-1037.

Lee, J., Kim, W.H., Ryu, H.-G., Lee, H.-C., Chung, E.-J., Yang, S.-M., and Jung, C.-W. (2017). Stroke Volume Variation–Guided Versus Central Venous Pressure–Guided Low Central Venous Pressure With Milrinone During Living Donor Hepatectomy: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. Anesthesia & Analgesia *125*, 423-430.

Li, Z., Sun, Y.M., Wu, F.X., Yang, L.Q., Lu, Z.J., and Yu, W.F. (2014). Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. World J Gastroenterol *20*, 303-309.

Lim, C., Audureau, E., Salloum, C., Levesque, E., Lahat, E., Merle, J.C., Compagnon, P., Dhonneur, G., Feray, C., and Azoulay, D. (2016). Acute kidney injury following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. HPB (Oxford) *18*, 540-548.

Matsuo, S., Imai, E., Horio, M., Yasuda, Y., Tomita, K., Nitta, K., Yamagata, K., Tomino, Y., Yokoyama, H., and Hishida, A. (2009). Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation *53*, 982-992.

McIlroy, D.R., Chan, M.T., Wallace, S.K., Symons, J.A., Koo, E.G., Chu, L.C., and Myles, P.S. (2014). Automated preoperative assessment of endothelial dysfunction and risk stratification for perioperative myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery. Br J Anaesth *112*, 47-56.

McLay, K.M., Fontana, F.Y., Nederveen, J.P., Guida, F.F., Paterson, D.H., Pogliaghi, S., and Murias, J.M. (2016a). Vascular responsiveness determined by near-infrared spectroscopy measures of oxygen saturation. Exp Physiol *101*, 34-40.

McLay, K.M., Gilbertson, J.E., Pogliaghi, S., Paterson, D.H., and Murias, J.M. (2016b). Vascular responsiveness measured by tissue oxygen saturation reperfusion slope is sensitive to different occlusion durations and training status. Exp Physiol *101*, 1309-1318.

Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V., Molitoris, B.A., Ronco, C., Warnock, D.G., and Levin, A. (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical care (London, England) *11*, R31.

Mesquida, J., Espinal, C., Gruartmoner, G., Masip, J., Sabatier, C., Baigorri, F., Pinsky, M.R., and Artigas, A. (2012). Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. Intensive care medicine *38*, 592-597.

Mesquida, J., Gruartmoner, G., and Espinal, C. (2013). Skeletal muscle oxygen saturation (StO2) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients. Biomed Res Int *2013*, 502194.

Monthe-Sagan, K., Fischer, M.O., Saplacan, V., Gerard, J.L., Hanouz, J.L., and Fellahi, J.L. (2016). Near-infrared spectroscopy to assess microvascular dysfunction: A prospective pilot study in cardiac surgery patients. J Crit Care *31*, 264-268.

Morel, J., Bouchet, J.B., Vola, M., Beraud, A.M., Clerc, M., Awad, S., Auboyer, C., and Molliex, S. (2014). Tissue near infra red spectroscopy change is not correlated with patients' outcome in elective cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand *58*, 835-842.

Neto, A.S., Pereira, V.G., Manetta, J.A., Esposito, D.C., and Schultz, M.J. (2014). Association between static and dynamic thenar near-infrared spectroscopy and mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg *76*, 226-233.

O'Connor, M.E., Kirwan, C.J., Pearse, R.M., and Prowle, J.R. (2016). Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. Intensive care medicine *42*, 521-530.

Oh, C.-S., Sung, T.-Y., Kim, S.-H., Kim, D.-K., Lim, J.-A., and Woo, N.-S. (2012). Assessment of coagulation with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in cesarean section. Korean journal of anesthesiology *62*, 337-342.

Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., and Teboul, J.L. (2007). Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. Critical care medicine *35*, 64-68.

Pearse, R.M., Harrison, D.A., MacDonald, N., Gillies, M.A., Blunt, M., Ackland, G., Grocott, M.P., Ahern, A., Griggs, K., Scott, R.*, et al.* (2014). Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. Jama *311*, 2181-2190.

Ramanathan, N.L. (1964). A new weighting system for mean surface temperature of the human body. J Appl Physiol *19*, 531-533.

Richards, E.R., Kabir, S.I., McNaught, C.E., and MacFie, J. (2013). Effect of thoracic epidural anaesthesia on splanchnic blood flow. The British journal of surgery *100*, 316-321.

Riedel, B., Rafat, N., Browne, K., Burbury, K., and Schier, R. (2013). Perioperative Implications of Vascular Endothelial Dysfunction: Current Understanding of this Critical Sensor-Effector Organ. Current Anesthesiology Reports *3*, 151-161.

Roux-Mallouf, T.L., Vibert, F., Doutreleau, S., and Verges, S. (2017). Effect of acute nitrate and citrulline supplementation on muscle microvascular response to ischemia–reperfusion in healthy humans. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism *42*, 901-908.

Scolletta, S., Franchi, F., Damiani, E., Cennamo, A., Domizi, R., Meola, A., Scorcella, C., Vanoli, D., Munch, C., Adrario, E.*, et al.* (2019). Tissue oxygen saturation changes and postoperative complications in cardiac surgery: a prospective observational study. BMC anesthesiology *19*, 229.

Slankamenac, K., Breitenstein, S., Held, U., Beck-Schimmer, B., Puhan, M.A., and Clavien, P.A. (2009). Development and validation of a prediction score for postoperative acute renal failure following liver resection. Ann Surg *250*, 720-728.

Steenhaut, K., Lapage, K., Bove, T., De Hert, S., and Moerman, A. (2017). Evaluation of different near-infrared spectroscopy technologies for assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test. J Clin Monit Comput *31*, 1151-1158.

Stens, J., de Wolf, S.P., van der Zwan, R.J., Koning, N.J., Dekker, N.A., Hering, J.P., and Boer, C. (2015). Microcirculatory perfusion during different perioperative hemodynamic strategies. Microcirculation *22*, 267-275.

Sun, Y., Chai, F., Pan, C., Romeiser, J.L., and Gan, T.J. (2017). Effect of perioperative goal-directed hemodynamic therapy on postoperative recovery following major abdominal surgery-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Critical care

Tomozawa, A., Ishikawa, S., Shiota, N., Cholvisudhi, P., and Makita, K. (2015). Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. Can J Anaesth *62*, 753-761.

van Genderen, M.E., Klijn, E., Lima, A., de Jonge, J., Sleeswijk Visser, S., Voorbeijtel, J., Bakker, J., and van Bommel, J. (2014). Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. Critical care medicine *42*, e96-e105.

van Hinsbergh, V.W. (2012). Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. Semin Immunopathol *34*, 93-106.

Willingham, T.B., Southern, W.M., and McCully, K.K. (2016). Measuring reactive hyperemia in the lower limb using near-infrared spectroscopy. Journal of biomedical optics *21*, 091302.