HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	消化器外科高度侵襲手術周術期の中心静脈血酸素飽和度と術後合併症の関連に関する研究
Author(s)	宮﨑, 大
Description	配架番号：2861
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15927号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15927
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92216
Type	doctoral thesis
File Information	MIYAZAKI_Dai.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

消化器外科高度侵襲手術周術期の中心静脈血酸素飽和度と術後合併症の関連に関する研究

(A study on the relationship between perioperative central venous oxygen saturation and postoperative complications in highly invasive gastroenterological surgery)

2024年3月

北海道大学

宮崎　大

学位論文

消化器外科高度侵襲手術周術期の中心静脈血酸素飽和度と術後合併症の関連に関する研究

(A study on the relationship between perioperative central venous oxygen saturation and postoperative complications in highly invasive gastroenterological surgery)

2024年3月

北海道大学

宮崎　大

目次

発表論文目録および学会発表目録.....1

要旨.....2

略語表.....5

緒言.....6

方法.....6

結果.....16

考察.....26

結論.....29

謝辞.....30

利益相反.....31

引用文献.....32

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. Dai Miyazaki, Toshiaki Shichinohe, Yusuke Watanabe, Kimitaka Tanaka, Yoshitsugu Nakanishi, Toshimichi Asano, Yo Kurashima, Yuma Ebihara, Soichi Murakami, Satoshi Hirano.
   The relationship between perioperative central venous oxygen saturation and postoperative complications in highly invasive gastroenterological surgery
   Annals of Gastroenterological Surgery 掲載予定

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 宮崎 大, 倉島 庸, 海老原 裕磨, 野路 武寛, 村上 壮一, 田本 英司, 中村 透,
   松本 譲, 土川 貴裕, 岡村 圭祐, 七戸 俊明, 平野 聡
   消化器外科高度侵襲手術周術期の中心静脈血酸素飽和度測定による術後合併症リスクの予測
   第 76 回日本臨床外科学会，2014 年 11 月・福島

要旨

【背景と目的】

消化器外科領域の手術の中で胆道・膵臓・食道の悪性疾患に対する手術は長時間を要し、かつ高侵襲手術が多い。また、これらの高い侵襲度は術後合併症の発生頻度を高め、患者の予後を左右する重大な因子となる。縫合不全や創感染をはじめとする術後合併症は組織酸素分圧の低下に伴う組織における代謝障害がその発生要因の一つとされている。組織酸素分圧低下の指標として周術期管理において使用可能なモニタリングの一つに中心静脈血酸素飽和度 ($ScvO_2$)がある。$ScvO_2$は敗血症治療や心臓手術などの領域では広く用いられており、指標としての有用性が確立しているが、消化器外科領域での周術期管理の指標としての位置づけは十分に定まっていない。$ScvO_2$ は心拍出量、患者血中ヘモグロビン濃度、酸素供給量、組織酸素消費量により規定される。特に組織酸素消費量は組織酸素分圧の低下に関連するが、モニタリングの手段が少ないため $ScvO_2$ 測定の意義は大きいと考えられる。

高度侵襲消化器外科手術においては周術期管理のため中心静脈カテーテルが留置されることが多い。$ScvO_2$ は専用の中心静脈カテーテルを用いることで連続的に測定することができる。従って、高度侵襲消化器外科手術において $ScvO_2$ と術後合併症の関連を明らかにし、$ScvO_2$ の指標としての有用性や、その目標値を明確にすることで新たな侵襲を加えることなく周術期管理の質を向上し患者予後を改善し得ると考えた。

本研究の目的は高度侵襲消化器外科手術において $ScvO_2$ と術後合併症の関連を明らかにし周術期管理における $ScvO_2$ の目標値を定めることである。

【対象と方法】

2012 年 4 月から 2014 年 3 月までの間に北海道大学で高度侵襲消化器外科手術を受け周術期に $ScvO_2$ が連続的に記録されていた 115 名の患者のうち、適格基準を満たした 60 名を解析対象とした。検討 1 では対象患者を Clavien-Dindo GradeⅢ以上の術後合併症を認めた群 (30 例) と、認めなかった群 (30 例) の 2 群に分け、両群を術式を含む背景因子、術前、術中、術後 $ScvO_2$ の値について比較検討した。検討 2 ではサブグループ解析として術中に血行遮断を伴うなど高侵襲な術式である肝葉切除症例 (n=20) に限定して、背景因子、周術期 $ScvO_2$ の値と合併症の関係について比較検討した。次に検討 3 では、周術期管理における介入対象としての術後 $ScvO_2$ の平均値について、合併症発生を予測するための最適なカットオフ値を推定した。さらに検討 4 では、検討 3 で得られたカットオフ値により解析対象を 2 群に分け、$ScvO_2$ を規定する因子に着目して両群を比較し、術前・術中因子の中から術後平均 $ScvO_2$ 低下のリスク因子を

検索した。さらに、両群の合併症の種類を比較し、それぞれの合併症の術後平均 $ScvO_2$ 低下との関連の有無を検討した。

【結果】

検討 1 において、合併症を認めた群では背景因子の中で術中出血量 (p=0.015) が有意に多かった。また、術中/術後 $ScvO_2$ の平均値 (p=0.032/ 0.014) 、最低値 (p=0.047/ 0.040) が低値であった。検討 2 の肝葉切除症例の検討においては合併症を認めた群で背景因子の一つである ICG15 が有意に高く (p=0.047) 、また、術後 $ScvO_2$ の平均値も有意に低値であった (p=0.036)。検討 3 では、検討 1 および 2 の結果と術後 $ScvO_2$ の変動幅が術中と比較して大きいことを合わせ、術後 $ScvO_2$ (平均値) を検討対象とするのが適切と判断した。術後合併症の発症因子について多変量解析を行ったところ、術中出血量と術後 $ScvO_2$(平均値) がそれぞれ独立したリスク因子であった。ROC 曲線を用いた検討により術後 $ScvO_2$ (平均値) のカットオフ値は 75%と推定された。検討 4 では、$ScvO_2$ を規定する 4 つの要素のうち術後 $ScvO_2$ に影響を与える因子について、術後 $ScvO_2$ (平均値) 75%をカットオフとして 2 群に分けて比較したが、有意なリスク因子は見いだせなかった。合併症の種類においては術後 $ScvO_2$ が 75%以下の群では縫合不全 (p=0.035) が有意に増加していた。

【考察】

本研究は、高度侵襲消化器外科手術において術後合併症と $ScvO_2$ の関連を明らかにし、周術期管理における最適な目標値を定めた初めての報告である。本研究の結果から、術中および術後の $ScvO_2$ の低下は術後合併症のリスクを上昇させることを明らかにした。また、サブグループ解析では、肝切除術症例において術後の $ScvO_2$ (平均値) の低値のみが合併症のリスク因子となることが示された。これは術中の肝血行遮断により $ScvO_2$ 値が変動し、術中 $ScvO_2$ の値が組織における酸素需給バランスを反映しにくくなるためと考えられた。これらの結果を考慮すると、高度侵襲消化器外科手術では特に、術後 $ScvO_2$ (平均値) を周術期管理の指標とすることが患者予後の改善に有用である可能性が示唆された。また、その目標値は従来の敗血症治療における目標値 70%よりも高い 75%と推定されたが、周術期の組織酸素需要の上昇を考慮すると妥当な結果と考えられた。術後 $ScvO_2$ には $ScvO_2$ を規定する 4 つの因子のうち心拍出量、患者血中 Hb 値、酸素供給量は単独では有意な影響を与えておらず、組織酸素消費量を含めた 4 つの因子がその程度は不明ながらも複合的に反映されている可能性が考えられた。

$ScvO_2$ の測定方法については敗血症治療において連続測定の有用性が示されており、

本研究でも連続測定を採用した。$ScvO_2$ の変動幅の大きさを考慮すると実臨床での介入のためにも連続測定が必要と思われる。本研究の限界として、$ScvO_2$ のデータが不完全であった多数例が検討から除外されたことが挙げられる。正確な $ScvO_2$ モニタリングのためのカテーテル位置の調整が今後の課題と考える。また、術中 $ScvO_2$ については十分な解析や基準値の決定が行えなかったが、これも今後の研究課題と考える。以上のことから、本研究の結果からは術後 $ScvO_2$ のカットオフ値が 75%と推定されたが、その妥当性とそれを指標とする周術期管理による術後合併症の予防効果について、今後さらなる前向き介入研究が必要である。

【結論】

本研究では、高度侵襲消化器外科手術において術後合併症を認めた症例では術中および術後 $ScvO_2$ が有意に低下していること、肝切除を伴う高度侵襲消化器外科手術において術後合併症を認めた症例では術後 $ScvO_2$ のみが有意に低下していることを明らかにした。また、合併症を予防するための介入基準として術後 $ScvO_2$ の最適な Cut-off 値は 75%であった。以上の新知見より、高度侵襲消化器外科手術においては術後合併症予防のために連続的に $ScvO_2$ を測定し 75%を基準に介入を行う周術期管理により術後合併症の発症を抑制することができる可能性が示唆された。

略語表

本文および図中で使用した略語は以下の通りである。

ASA	American Society of Anesthesiologists physical status
BMI	Body Mass Index
CD	Clavien-Dindo
CI	Confidence Interval
DP	Distal Pancreatectomy
HPD	Hepatopancreaticoduodenectomy
OR	Odds Ratio
PD	Pancreaticoduodenectomy
ROC	Receiver operating curves
$ScvO_2$	Central Venous Oxygen Saturation
SQI	Signal Quality Index
SvO_2	Mixed Venous Oxygen Saturation

緒言

胆道、膵臓、食道の悪性疾患に対する手術は長時間かつ高度侵襲を伴うことが多い (Weiser et al, 2012; Hirano et al, 2010; Adam et al, 2023; Yoshiki et al, 2023) 。また、これらの高度侵襲消化器外科手術においては、術後合併症の発生頻度が高く患者の予後を左右する重大な因子となる。術後合併症の発生頻度は胆道癌における代表的な術式の肝切除で 15.2-44.0%、肝膵同時切除では 37.0-90.6%、胆道癌や膵癌における代表的な術式の膵頭十二指腸切除で 24.1-41.6%、食道癌に対する食道切除再建で 23.0-43.4%と極めて高いことが報告されており、手術関連死亡率も肝切除で 2.3-3.8%、肝膵同時切除で 13.6%、膵頭十二指腸切除で 1.8-2.9%、食道切除再建術では 1.5-3.0%と高い (Aoki et al, 2018; Hirano et al, 2010; Ebata et al, 2012; Miura et al, 2016; Adam et al, 2023; Yoshiki et al, 2023) 。

縫合不全や創感染など、さまざまな消化器外科術後の合併症は、組織酸素分圧の低下に伴う組織における代謝障害が発症要因となっていることが報告されている (Sheridan et al, 1987; Kusano et al 1997; Ives et al, 2007) 。消化器外科手術においては切除後の再建術が大きな要素を占めるが、再建臓器の血流障害等に伴う酸素分圧の低下は再建部位における縫合不全発生に強く関与していると考えられている。現在、吻合部の血流評価には術中の ICG 蛍光法やドップラー法が用いられているが、十分に普及しているとは言い難く、その評価のタイミングも吻合直前に限定されてしまっている (Blanco-Colino et al, 2018; Du et al, 2019) 。また、手術部位感染、肝機能障害、術後認知機能障害やせん妄なども組織酸素分圧低下により発生することが知られており、術後経過に大きく影響している (Ives et al, 2007; Meguro et al, 2013; Agnoletti et al, 2005; Tang et al, 2012) 。

これらの術後合併症は主に患者背景、手術手技、周術期管理の影響を受ける。患者背景に対する介入として術前の栄養管理の重要性が明らかとなり、手術手技としては鏡視下手術による低侵襲化が普及しつつある。一方、周術期管理において古くから用いられているデバイスの一つに中心静脈カテーテルがある。中心静脈カテーテルは周術期の栄養管理や薬剤投与に広く用いられているが、同時に専用のカテーテルを留置することで周術期管理の指標として中心静脈血酸素飽和度 (Central Venous Oxygen Saturation: 以下 $ScvO_2$) を連続的に測定することも可能である (Litton et al, 2015) 。

$ScvO_2$ は従来、高度侵襲手術において酸素需要と供給の指標として用いられてきた混合静脈血酸素飽和度 (Mixed Venous Oxygen Saturation: 以下 SvO_2) 同様に、組織の酸素需給バランスの指標とされている (Reinhart et al, 1989; Dueck et al, 2005; Rivers et al, 2005) (図 1） 。

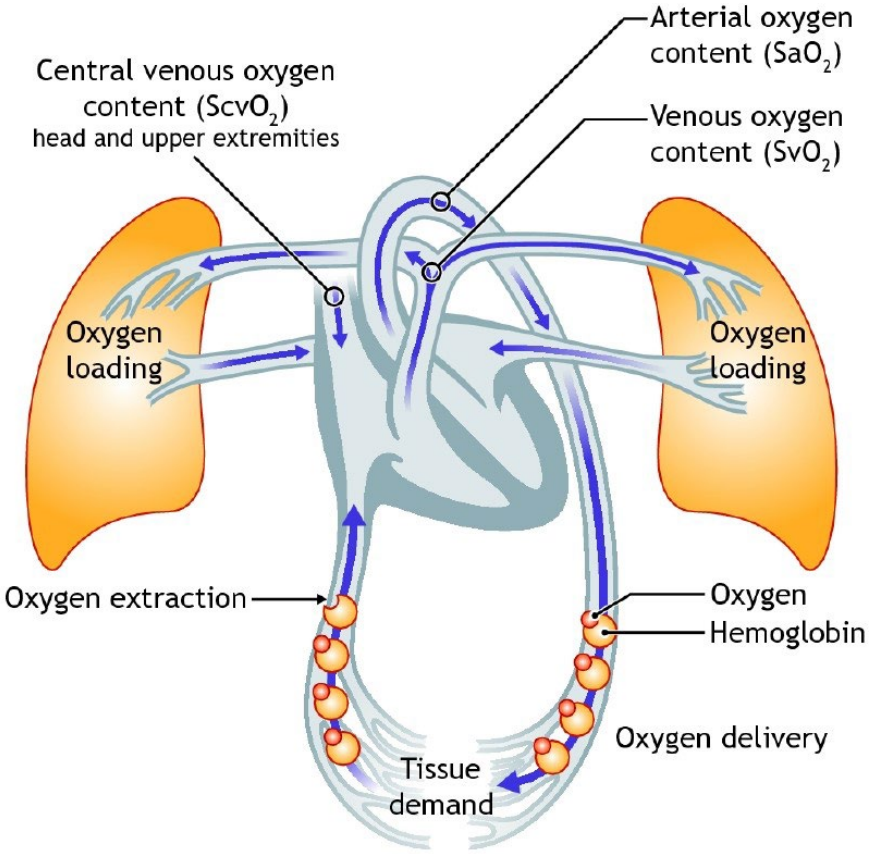

図 1　SvO_2 と $ScvO_2$ の測定部位（Rivers et al, 2005 より引用）

$ScvO_2$ は主に上大静脈で測定される中心静脈血酸素飽和度、SvO_2 は肺動脈で測定される混合静脈血酸素飽和度を意味する。

$ScvO_2$ は SvO_2 と比較して肺動脈カテーテルを挿入することなく測定可能で低侵襲なモニタリングである (Goodrich et al, 2006)。敗血症患者を対象とした無作為化比較試験により、重症敗血症や敗血症性ショックからの初期蘇生中に $ScvO_2 \geq 70\%$を目標とすることで、院内死亡率が低下することが明らかになっており、これは Surviving Sepsis Campaign Guidelines21 で強く推奨されている (Donati et al, 2007; Dellinger et al, 2012)。しかし、多施設共同無作為化比較試験では、これらの知見は確認されておらず、敗血症患者における $ScvO_2$ の評価についても依然として議論の余地があるとされている (Boulain et al, 2014; Mouncey et al, 2015; Protti et al, 2018)。

一方、術後合併症の予測に $ScvO_2$ 利用の可否を検討した研究は少ないが、肝移植において術中の $ScvO_2$ をモニタリングし、高リスクの手術患者に治療的介入を行うことで術後合併症を減少させ得るとの報告がある (Donati et al, 2007)。しかしながら、胆

道、膵臓、食道の悪性疾患に対する手術中の $ScvO_2$ の連続モニタリングに関する先行報告はほとんどない (Meguro et al, 2013; Kawaguchi et al, 2006; Mikor et al, 2015) 。周術期管理の指標としての $ScvO_2$ の利用に関する報告も、心臓手術や肝移植のような特定の手術を除けばほとんどないのが現状である (Lequeux et al, 2010; Dahmani et al, 2010) 。

周術期の $ScvO_2$ の目標値についてもコンセンサスは得られていない。全身麻酔下では脳の酸素消費量が低下し上大静脈における $ScvO_2$ が上昇すること、術後は手術侵襲からの回復のため酸素消費量が増大することから、術前・術中・術後の $ScvO_2$ の基準値は非侵襲時や敗血症治療時とは異なることが予想される。また、肝切除においては Pringle 手技と呼ばれる肝血流遮断手技が頻用され、その際に $ScvO_2$ が変動することが知られている (Kawaguchi et al, 2010) 。しかし、それらの具体的な目標値について検討した研究はこれまで行われていない。

このような背景を踏まえ、本研究では $ScvO_2$ の周術期管理における目標を定めるため、中心静脈カテーテル留置を要する高度侵襲消化器外科手術において $ScvO_2$ を連続的に測定し、術後合併症との関連を調査する研究を計画し、2012 年から 2014 年まで症例の蓄積を行った。本研究のように高度侵襲消化器外科手術を対象に、その周術期管理において $ScvO_2$ を連続的に測定して術後合併症との関連を検討した研究は過去に行われておらず、本研究は高度侵襲消化器外科手術の周術期管理において新しい知見と治療戦略を見出す可能性を有すると考えた。

方法

I. 対象症例

北海道大学病院において、2012 年 4 月～2014 年 3 月に肝胆膵、食道疾患に対する根治術を予定し周術期に $ScvO_2$ が連続的に記録された症例で本研究に同意が得られた 115 例を対象に、根治術以外の術式となった 9 例、$ScvO_2$ が術前、術中、術後のいずれかで適切に記録されなかったか、精度 (Signal quality index: 以下 SQI; 1=標準, 2=中, 3=低, 4=無効) 不良である (SQI=4 が 30%以上) 46 例を除外した 60 例を本研究の対象症例とした。術後合併症は (Clavien-Dindo: 以下 CD) 分類に従って評価した (表 1)。その分類は I から V まで分類され、III と IV は a と b へ細分化される (Dindo et al, 2004)。

本研究では、侵襲的な処置を要する CD グレード≧III を合併症ありと定義した。合併症の種類は CD グレード≧III を対象としカルテ記載を元に分類した。合併症は解析対象のうち半数の 30 例に認めた (図 2)。

表 1　Clavien-Dindo 分類　(Dindo et al, 2004 より引用し和訳)

Grade	定義
Grade I	正常な術後経過からの逸脱があるが、薬物療法、外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療のいずれも必要としないもの。 ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は上記治療には含めず、これらが行われていても Grade I とする。また、ベッドサイドでの創感染の開放は Grade I とする。
Grade II	制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の薬物療法を要するもの。 輸血、中心静脈栄養を要する場合を含む。
Grade III	外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要するもの。
Grade IIIa	全身麻酔を要さない治療
Grade IIIb	全身麻酔下での治療
Grade IV	準集中治療室・集中治療室管理を要する生命を脅かす合併症。脳出血、脳梗塞、くも膜下出血などの中枢神経系の合併症を含む (ただし一過性脳虚血性発作は除く) 。
Grade IVa	単一の臓器不全 (透析を含む)
Grade IVb	多臓器不全
Grade V	患者の死亡
Suffix “d”	患者の退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞 “-d” (“disability”) を該当する合併症の Grade に付加する。

IVR: Interventional radiology

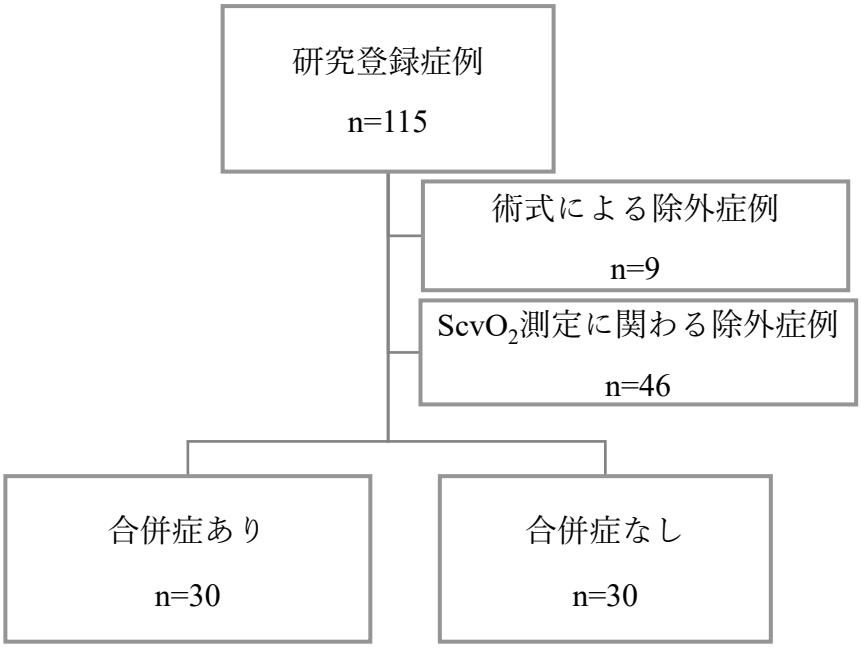

図 2　解析対象症例

研究参加に同意が得られた 115 例から根治切除以外の術式となった 9 例、$ScvO_2$ が術前・術中・術後のいずれかで記録されていない/精度不良 (SQI=4 が 30%以上) 46 例を除いた 60 例を本研究の解析対象とした。合併症は解析対象のうち半数の 30 例に認めた。

Ⅱ．症例データの蓄積と周術期管理

高度侵襲消化器外科手術において、$ScvO_2$ を連続的に測定しそのデータと術後合併症の関係を解析することを目的にして下記の手順で対象症例のデータを蓄積した。

＜術前＞

対象患者には上大静脈にプリセップ CV オキシメトリーカテーテル® (Edwards life science 社、東京) (図 3) を挿入・留置した。カテーテルはダブルルーメン (7Fr) またはトリプルルーメン (8.5Fr) の両者を用いた (図 3)。カテーテル挿入は超音波および透視ガイド下に行われ、血中酸素飽和度センサーが位置するカテーテル先端は pilot study で最も SQI が良好であった Zone C (気管分岐部より 2cm 中枢側、右主気管支下縁をメルクマールとする) に位置するように調整した (図 4)。

カテーテル挿入後に血液ガス分析装置を用いて $ScvO_2$ を測定し術前の $ScvO_2$ を記録した。対象患者の背景因子 (年齢、性別、BMI、ASA 分類、併存疾患；糖尿病/心疾患/呼吸機能異常の有無) および血液検査所見は匿名化されたデータとして収集した。

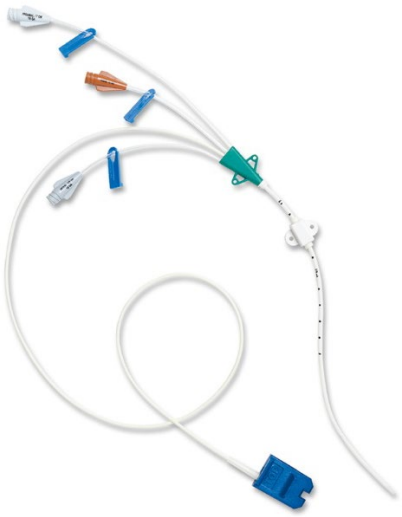

図 3　プリセップ CV オキシメトリーカテーテル®

図はトリプルルーメン (8.5Fr) を示す。

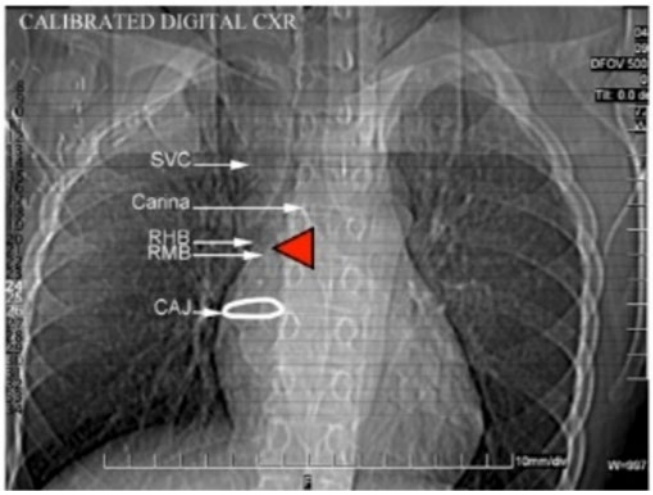

図 4　測定カテーテル留置法

カテーテル留置は透視下に行い、先端位置は右主気管支下縁をメルクマールとした。

＜術中・術後＞

Vigileo モニター® (Edwards life science 社、東京) (図 5) はプリセップ CV オキシメトリーカテーテルと接続することで $ScvO_2$ の連続測定が可能である。本研究では術中および術後 12 時間または翌日離床時までの $ScvO_2$ を連続的に測定した。 $ScvO_2$ の値は 20 秒毎に測定・記録され、測定が終了した後で専用の USB を用いて記録が保存された。

対象患者の術式、手術時間、出血量、麻酔記録、術後合併症の有無とその種類は匿名化されたデータとして収集した。

図 5　Vigileo モニター® (Edwards life science 社、東京)

Ⅲ. 検討項目

高度侵襲消化器外科手術患者における周術期 $ScvO_2$ の値と術後合併症の関連を明らかにし、周術期管理における $ScvO_2$ の基準値を定めるために以下の検討を行った。

検討 1　合併症の有無による比較 (単変量解析)

解析対象 60 例を合併症を認めた 30 例と認めなかった 30 例の 2 群に分けて、背景因子 (年齢、性別、BMI、ASA 分類、併存疾患；糖尿病/心疾患/呼吸機能異常の有無、術式、手術時間、出血量) と $ScvO_2$ (術前、術中/術後平均、術中/術後最低値) を比較した。

検討 2　肝葉切除症例における比較 (単変量解析)

解析対象症例のうち、術中 Pringle 操作を伴い侵襲も大きな肝葉切除を伴う手術症例 (n=20) について、サブグループ解析として背景因子 (年齢、性別、BMI、ASA 分類、残肝率、併存疾患；糖尿病/心疾患/呼吸機能異常の有無、手術時間、出血量、血液検査所見 (Alb、ICG15 (%) 、血小板数) と $ScvO_2$ (術前、術中平均、術後平均、術中最低値) を比較した。

検討 3　多変量解析と Cut-off 値の決定

検討１、検討２で得られた結果より、術後 $ScvO_2$ の平均値が検討・介入対象として最も適切であると判断された。単変量解析で $p<0.05$ の有意差が得られた背景因子および術後 $ScvO_2$ の平均値を用いてロジスティック回帰分析による多変量解析を行い、多変量解析でも有意差を認めた術後 $ScvO_2$ の平均値について Cut-off 値を ROC (Receiver operating curves; 以下 ROC) 曲線から求めた。

検討 4　術後平均 $ScvO_2$ の Cut-off 値による 2 群比較

検討 3 の結果より、対象患者を術後 $ScvO_2$ ≦75％と $ScvO_2$ ＞75％の 2 群に分類して解析を行った。

a. $ScvO_2$ を規定する因子の評価

$ScvO_2$ の値に影響を与える術前・術中の周術期因子の比較を行った。

b. 合併症の種類についての評価

2 群の合併症の種類ごとの発生率と $ScvO_2$ について比較した。

Ⅳ.　統計学的解析方法

連続変数は Mann-Whitney U 検定で、2 因子間のデータ比較には χ^2 test を用いた。

多変量解析は多重ロジスティック回帰モデルを用いた。カットオフ値の同定にはROC 曲線を作成し、ROC 曲線下面積を算出した。

解析には、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルユーザーインターフェイスである EZR (Ver.1.42, 自治医科大学附属さいたま医療センター) を用い、$p<0.05$ を有意差ありと判定した (Kanda et al, 2013) 。

Ⅴ. 倫理的配慮

本研究は北海道大学の倫理委員会からの承認 (北海道大学臨床研究 IRB 承認申請番号：自 020-0272) および対象患者からの同意を得て実施した。

結果

【検討 1】
術後合併症の有無と術前・術中・術後 $ScvO_2$ の関連についての検討

1) 対象の内訳

性別は男性 39 例、女性 21 例、年齢中央値は 65 歳 (13-80) であった。合併症は 30 例 (50%) に認めた。術式は肝葉切除が 17 例、膵頭十二指腸切除が 17 例、肝・膵同時切除が 3 例、食道切除が 11 例、その他 (膵体尾部切除、肝部分切除など) が 12 例であった。手術時間の中央値は 629 分 (311-994) 、出血量の中央値は 1677ml (120-8510) であった。

60 例中 30 例で術後合併症を認めた。最も高頻度であったものは縫合不全の 17 例 (28%) であった。再手術は 7 例 (12%) で行われており、縫合不全に伴う術後出血と肝不全に伴う多臓器不全により 2 例 (3%) が在院死亡した (表 2) 。

表 2　検討対象患者背景

背景因子	症例数 (%)／中央値 (range)
年齢	65 (13–80)
性別 男/女	39/21
BMI, kg/m^2	22.7 (16.8–31.6)
ASA, 1/2/3	9/48/3
併存疾患	
糖尿病, +/–	11/49
心疾患, +/–	7/53
呼吸機能障害, +/–	13/47
術式	
肝葉切除	17 (28)
PD	17 (28)
HPD	3 (5)
食道切除	11 (18)
その他 (DP, 肝部分切除等)	12 (20)
手術時間, 分	629 (311–994)

出血量, mL	1677 (120–8510)
合併症	
縫合不全	17 (28)
腹腔/胸腔内膿瘍	13 (22)
敗血症	11 (18)
出血	10 (17)
臓器不全	6 (10)
再手術	7 (12)
CD grade	
IIIa	22 (37)
IIIc	2 (3)
IVa	2 (3)
IVb	2 (3)
V	2 (3)
合計	30 (50)

BMI: body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists physical status

PD: pancreaticoduodenectomy, HPD: hepatopancreaticoduodenectomy

DP: distal pancreatectomy, CD: Clavien-Dindo

2）背景因子の比較 (単変量解析)

合併症を認めた群と認めなかった群で背景因子を比較した。両群間で有意差を認めたのは出血量 (p=0.015) のみであった (表 3) 。

表 3　術後合併症の有無による患者背景の比較

背景因子	合併症なし (n=30)	合併症あり (n=30)	*p*
年齢	66 (13–78)	69 (45–80)	0.17
性別 男/女	18/12	21/9	0.59
BMI, kg/m^2	23.4 (18.2–31.3)	22.0 (16.8–31.6)	0.060
ASA, 1/2/3	4/25/1	5/23/2	0.16
術式 肝葉切除/膵切除/食道切除	9/12/9	14/12/4	0.23
手術時間, 分	594 (311–931)	622 (419–994)	0.21
出血量, mL	887 (170–7680)	1715 (120–8510)	0.015†
糖尿病, +/–	5/25	6/24	1.0
心疾患, +/–	5/25	2/28	0.24
呼吸機能障害, +/–	6/24	7/23	0.76

†: p<0.05　BMI: body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists physical status

3）$ScvO_2$ (術前、術中平均、術後平均、術中最低値)の比較 (単変量解析)

$ScvO_2$ の単変量解析では術中平均 (*p*=0.032) 、術後平均 (*p*=0.014) 、術中最低値 (*p*=0.047) 、術後最低値 (*p*=0.040) が術後合併症を認めた群で有意に低値であった (表 4) 。

表 4　術後合併症の有無による周術期 $ScvO_2$ の比較

$ScvO_2$ 値 (%)	合併症無し (n=30)	合併症あり (n=30)	*p*
術前 $ScvO_2$	67.9 (51.0–83.4)	65.6 (49.4–80.9)	0.23
術中 $ScvO_2$ 平均値	80.3 (61.9–91.7)	77.5 (68.2–86.1)	0.032†
術中 $ScvO_2$, 最低値	67.4 (40–83)	61.3 (27–80)	0.047†
術後 $ScvO_2$ 平均値	81.0 (65.6–93.3)	75.3 (47.3–86.1)	0.014†
術後 $ScvO_2$ 最低値	61.2 (43–89)	48.6 (14–78)	0.040†

†: p<0.05　$ScvO_2$: Central Venous Oxygen Saturation

【検討 2】

肝葉切除症例における術後合併症の有無と術前・術中・術後 $ScvO_2$ の関連についての検討

1）対象の内訳

性別は男性 14 例、女性 6 例、年齢平均値は 66 歳 (45-80) であった。術後合併症は 13 例 (65%) に認めた。残肝率は 50% (28-76) 手術時間の中央値は 699.5 分 (335-989) 、出血量の中央値は 2741ml (1020-8510) であった (表 5)。

表 5　肝葉切除症例の背景因子

背景因子	症例数 (%) , n=20 中央値 (range)
年齢	66 (45–80)
性別 男/女	14/6
BMI, kg/m^2	21.3 (16.8–26.6)
ASA, 1/2/3	2/17/1
残肝率 (%)	50 (28-76)
手術時間, 分	699.5 (335–989)
出血量, mL	2741 (1020–8510)
血液検査	
Alb g/dl	3.6 (2.7-4.0)
ICG15 (%)	8.9 (4.5-17.7)
血小板数 (万)	21.6 (12.7-35.2)
合併症	13 (65)

BMI: body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists physical status

2) 肝葉切除症例における背景因子の比較 (単変量解析)

合併症を認めた群と認めなかった群で背景因子を比較した。両群間で有意差を認めたのは ICG15 (%) (p=0.047) のみであった (表 6)。

表 6　肝葉切除症例における術後合併症の有無による患者背景の比較

背景因子	合併症なし (n=7)	合併症あり (n=13)	p
年齢	63 (49–73)	68 (45–80)	0.38
性別 男/女	4/3	11/2	0.36
BMI, kg/m^2	22.1 (20.6–26.6)	20.9 (16.8–25.7)	0.30
ASA, 1/2/3	0/7/0	2/10/1	0.66
残肝率 (%)	57 (44-76)	47 (28-69)	0.16
手術時間, 分	634 (335–816)	735 (570–989)	0.32
出血量, mL	2021 (1020–5145)	3129 (1260–8510)	0.10
糖尿病, +/–	0/7	3/10	0.10
心疾患, +/–	1/6	1/12	0.64
呼吸機能障害, +/–	3/4	5/8	0.85
Alb g/dl	3.8 (3.6-3.9)	3.6 (2.7-4.0)	0.35
ICG15 (%)	6.5 (4.5-7.6)	9.9 (5.1-17.7)	0.047†
血小板数 (万)	22.1 (12.7-35.2)	21.4 (13.4-29.8)	0.96

†: p<0.05 BMI: body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists physical status

3) $ScvO_2$ (術前、術中平均、術後平均、術中最低値) の比較 (単変量解析)

$ScvO_2$ の単変量解析では術後平均 $ScvO_2$ (p=0.036) が術後合併症を認めた群で有意に低値であった (表 7)。

表 7　肝葉切除症例における術後合併症の有無と周術期 $ScvO_2$ の関連

$ScvO_2$ 値 (%)	合併症無し (n=7)	合併症あり (n=13)	p
術前 $ScvO_2$	67.9 (51.0–78.7)	68.6 (58.5–80.9)	0.91
術中 $ScvO_2$ 平均値	80.7 (66.0–91.7)	78.3 (70.8–86.1)	0.38
術中 $ScvO_2$, 最低値	62.7 (44–81)	60.2 (28–74)	0.66
術後 $ScvO_2$ 平均値	83.3 (78.4–93.3)	75.4 (62.0–85.0)	0.036†
術後 $ScvO_2$ 最低値	64.0 (43–89)	45.2 (14–71)	0.08

†: p<0.05 $ScvO_2$: Central Venous Oxygen Saturation

【検討 3】
多変量解析と術後平均 $ScvO_2$ の Cut-off 値の決定

$ScvO_2$ の値は術前・術中・術後で同一患者では相関があると考えられ、また、周術期管理において介入を行う対象として適切な項目の選定を行う必要があることから以下の検討を行った。

1）$ScvO_2$ (平均値)の変動範囲の比較

本研究の対象症例における $ScvO_2$ (平均値) の変動範囲を以下に示す (図 6) 。術中および術後は $ScvO_2$ の平均値は術前より高い値を示すが、術中 $ScvO_2$ の変動範囲 (最低値 61.9, 最高値 91.7%) と比較して術後 $ScvO_2$ (47.3-93.3%) の変動範囲が広い結果となった。術中と術後 $ScvO_2$ の分布は F 検定による分散比較でも有意差を認めた (p=0.018)。すなわち術中と比較して術後 $ScvO_2$ がとる値のばらつきが大きいことから、周術期管理における介入対象としては、より感度が高く有用なモニタリング対象であると考えた。

検討 1、検討 2 の結果と合わせて、手術手技や麻酔管理の影響が大きい術中 $ScvO_2$ より、値のばらつきが大きく管理目標としやすい術後 $ScvO_2$ が介入対象として適切と判断し、多変量解析を行った。

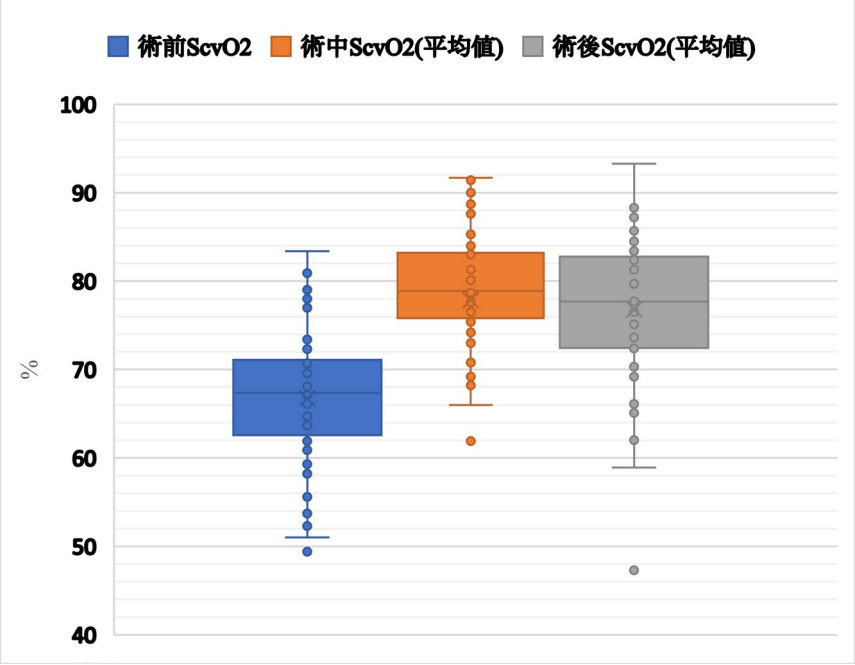

図 6　術前・術中・術後における $ScvO_2$ の変動範囲の比較

術前、術中 (平均値)、術後(平均値）$ScvO_2$ の変動範囲を箱ひげ図で示す。

2）ROC 曲線解析による術後 $ScvO_2$ (平均値) の Cut-off 値の決定

合併症発生のリスク因子である術後 $ScvO_2$ (平均値) について ROC 曲線を用いて Cut-off 値を算出した。解析では 75.7%が最も感度と特異度に優れた Cut-off 値であった。

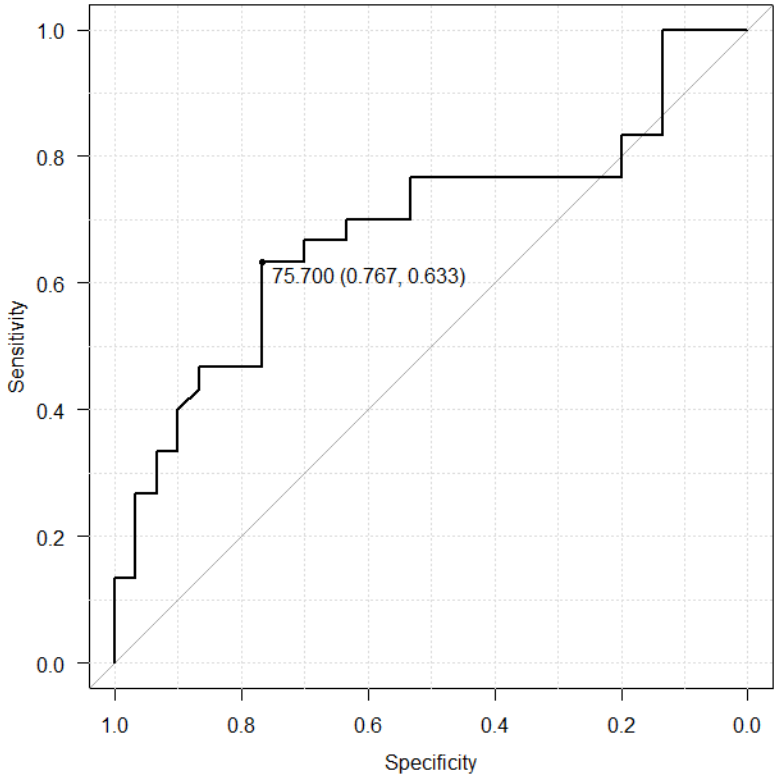

図 7　術後 $ScvO_2$ (平均値) と合併症の有無による ROC 曲線解析

3）術後 $ScvO_2$ と術後合併症の関連

術後 $ScvO_2$ を変量に加えて多変量解析を行ったところ、術後 $ScvO_2$（平均値）が75%未満であること (p=0.016)、および術中出血量が 1000ml 以上であること (p=0.039) が独立した術後合併症発生のリスク因子であることが判明した (表 8)。

表 8　患者および手術因子、術後 $ScvO_2$ と術後合併症の関連

因子	単変量解析			多変量解析		
	OR	95% CI	p values	OR	95% CI	p values
年齢 (≥70 歳)	2.41	0.82–7.10	0.11			
性別 (男性)	1.56	0.53–4.53	0.42			
BMI (≥25 kg/m^2)	0.88	0.75–1.03	0.12			
ASA (1/2 or 3)	0.77	0.19–3.20	0.72			
糖尿病 (+/–)	1.25	0.34–4.64	0.74			
心疾患 (+/–)	0.36	0.06–2.01	0.24			
呼吸機能異常 (+/–)	1.22	0.36–4.17	0.75			
術式 (肝葉切 or 膵切 / 食道切除)	0.36	0.10–1.33	0.13			
手術時間 (≥600 分)	1.50	0.53–4.17	0.44			
出血量 (≥1000 ml)	3.14	1.07–9.27	0.038†	3.39	1.06–10.8	0.039†
術後 $ScvO_2$ (平均値) (≤75%)	4.37	1.32–14.5	0.016†	4.69	1.33–16.95	0.016†

†: $p<0.05$　BMI: body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists physical status

$ScvO_2$: Central Venous Oxygen Saturation, OR: odds ratio, CI: Confidence Interval

【検討 4】
術後 $ScvO_2$ (平均値) の Cut-off 値により分けられた 2 群の比較

周術期管理において術後 $ScvO_2$ の値を基準に介入を行う際には $ScvO_2$ を規定する 4 つの因子 (心拍出量、Hb 値、酸素供給量、組織酸素消費量) の中で術後の患者に最も影響を与えているのがどの因子であるか判断することで、介入により改善が期待される合併症の種類を推定することができるため、以下の検討を行った。

1) $ScvO_2$ の規定因子の比較

検討 3 の結果を踏まえて、術後 $ScvO_2$ の平均値が 75%以下の群と 75%より高い群での比較検討を行った。$ScvO_2$ を規定する周術期因子の中で、測定不能な組織酸素消費量を除く心拍出量、Hb 値および Hb 値に影響する輸血の有無、酸素供給量の指標としての術中平均 SpO_2 (%) 、術前 $ScvO_2$ (%) 、呼吸機能障害の有無のそれぞれを両群間で比較した (表 9) 。

表 9　術後平均 $ScvO_2$ を規定する因子と $ScvO_2$ との関連

因子	$ScvO_2 \leq 75\%$ (n=19)	$ScvO_2 > 75\%$ (n=41)	*p*
術中平均心拍出量	4.6 (3.4-6.6)	4.6 (3.2-7.2)	0.85
輸血 (+/–)	8/11	16/25	0.63
周術期最低 Hb 濃度	8.5 (6.3-11.5)	8.4 (5.9-12.8)	0.83
呼吸機能障害 (+/–)	2/17	11/30	0.18
術前 $ScvO_2$ (%)	66.9 (53.7-79.0)	66.7 (49.4-83.4)	0.93
術中平均 SpO_2 (%)	99.5 (98.5-100)	99.7 (98-100)	0.12

$ScvO_2$: Central Venous Oxygen Saturation, SpO_2: Pulse Oximetry Oxygen Saturation

2) 介入可能な合併症の検討

消化器外科手術後の各種合併症を $ScvO_2$ の cut-off 値で 2 群に分け、それぞれの発症との関連を検討した。その結果、合併症の有無 (p=0.025) の他、縫合不全 (p=0.035) が $ScvO_2$ の低値と有意に関連していた (表 10)。

表 10　術後平均 $ScvO_2$ の Cut-off 値の上下による術後合併症の比較

術後合併症 (+/–)	$ScvO_2 \leq 75\%$ (n=19)	$ScvO_2 > 75\%$ (n=41)	p
縫合不全	9/10	8/33	0.035†
腹腔内/胸腔内膿瘍	6/13	7/34	0.30
敗血症	6/13	5/36	0.086
出血	4/15	6/35	0.67
臓器障害	1/18	5/36	0.65
再手術	4/15	3/38	0.19
全ての合併症	14/5	16/25	0.025†

†: $p<0.05$ $ScvO_2$: Central Venous Oxygen Saturation

以上の結果から、組織酸素消費量以外の 3 因子のいずれも単独で有意に関与していないことが判明した。また、組織酸素分圧の低下が術後平均 $ScvO_2$ に反映され、縫合不全症例が増加している可能性が示唆された。

考察

本研究は、高度侵襲消化器外科手術において術後合併症と $ScvO_2$ の関連を明らかにし周術期管理における最適な目標値を定めた初めての報告である。本研究の結果から術中および術後の $ScvO_2$ の低下は、術後合併症のリスク上昇に繋がるという知見が得られた。サブグループ解析の結果も考慮すると、高度侵襲消化器外科手術では特に術後平均 $ScvO_2$ を周術期管理の指標とすることが患者予後の改善に有用である可能性が示唆された。

合併症の内訳としては縫合不全を筆頭に感染性合併症や臓器不全など組織における酸素需給バランスの不均衡が影響するものが多く含まれており、$ScvO_2$ はこれらの発生を予見するための適切な指標であると考えられる。例えば、吻合部の血流低下により酸素供給が不足すると縫合不全のリスクが高まり、臓器への酸素供給不足は術後の臓器不全の原因となり得る。SSI の予防には高濃度酸素投与が有効であることが知られており、$ScvO_2$ はその投与量の指標ともなりうると推察される (Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, 2018) 。

サブグループ解析で示した通り、肝切除においては術後 $ScvO_2$ の低値のみが合併症と関連していた。これは肝切除術中の血行遮断操作により $ScvO_2$ が変動するため、術中の $ScvO_2$ の値が組織における酸素需給バランスを反映しにくくなることが一因と思われる。したがって、特に肝切除においては術中の $ScvO_2$ の評価には注意を要する。

本研究で得られた以上の知見より、術後の $ScvO_2$ に着目することとし、ROC 曲線解析によりその最適 Cut-off 値を算出したところ 75%であった。対象症例を術後平均 $ScvO_2$ が 75%を基準に 2 群に分けて、$ScvO_2$ を規定する 4 つの因子、心拍出量、患者血中 Hb 値、酸素供給量、組織酸素消費量について、心拍出量は術中平均心拍出量、Hb 値は術中の血液ガス分析における最低 Hb 値、酸素供給量は術前の $ScvO_2$ と呼吸機能障害の有無、術中 SpO_2 の平均値でその相関性について評価した。組織酸素消費量は直接の測定が不能であるため評価対象から除外したが、他のいずれの因子も $ScvO_2$ と有意な相関は認めなかったことから、$ScvO_2$ は高度侵襲消化器外科手術後の患者においては組織酸素消費量の関与の程度は不明であるが、$ScvO_2$ を規定する因子の中で測定可能な 3 因子は単独では有意に関与していなかった。一方、いずれかの因子が複合的に反映している可能性も考えられる。これは $ScvO_2$ が酸素供給と酸素消費のバランスを反映し、他の指標で代替することができない指標であることを示しており、$ScvO_2$ の周術期管理における測定の意義を示す結果と考えられた。

$ScvO_2$ のモニタリングには断続的または連続的な測定や、最低値または平均値の選択など、いくつかの方法が存在する。$ScvO_2$ は患者の状態によって大きく変動するため、本研究においては $ScvO_2$ の連続測定を適用し、臨床現場で介入を行う際の実現性

を考慮し $ScvO_2$ の最低値ではなく平均値を分析した。手術にかかわる検討では術前から術中、術後と患者の侵襲度による状態変化が著しいため、$ScvO_2$ の平均値を評価することで患者の状態変化によるバイアスをある程度排除することが可能となり、同値を用いた評価の正確性が高まると考えた。間欠と連続モニタリングの比較に関しては、敗血症患者における $ScvO_2$ の連続モニタリングと治療介入は、間欠モニタリングと比較して予後を改善するという報告もある (Sankar et al, 2020) 。周術期管理においては多くの環境変化や全身状態の変化を伴うため、より連続モニタリング有用性が高いと考えた。

$ScvO_2$ の周術期モニタリングは、他のタイプのモニタリングよりも酸素需給バランスの感度の高い指標である可能性がある。例えば、周術期の末梢毛細血管酸素飽和度 (SpO_2) および中心静脈圧 (CVP) は、組織の酸素化状態を評価するために連続的にモニターされる (Green et al, 2010) 。しかし、$ScvO_2$ とは異なり、SpO_2 、CVP 値は大きく変動しない (SpO_2 は手術中は 95%～100%であることが多い) ため、感度の高い指標とはならない。本研究のデータが示すように、$ScvO_2$ は約 40%～90%という広い変動幅を示しており、より感度の高い酸素需給バランスの指標と考えられた。一方、乳酸値も組織の酸素需給バランスを評価するために用いられる指標である (Vincent et al, 2016) とされ、敗血症性ショック患者のモニタリングに有用であると報告 (Lee et al. 2016) されている。しかし、周術期において乳酸値の連続モニタリングは一般的ではなく、実臨床においての有用性は $ScvO_2$ が勝ると考えられる。

消化器外科領域での周術期管理における $ScvO_2$ の有用性に関する報告は数少ないが、大腸切除術において術中 $ScvO_2$ 値と縫合不全および外科患者の術後臓器機能障害との関連が報告されており、消化器外科領域の周術期管理における $ScvO_2$ の指標としての有用性が明らかになりつつある (Isaza-Restrepo et al, 2017) 。本研究も消化器外科領域の周術期管理における $ScvO_2$ の有用性を示唆しており、今後さらなる研究と臨床応用が期待される。

術後 $ScvO_2$ を周術期管理の指標とする際には、患者の状態に合わせて $ScvO_2$ を規定する 4 つの因子のいずれかまたは複数への介入が必要となる。具体的には、脱水や心機能低下に伴う心拍出量の低下に対しては輸液量の増加やカテコラミンの投与、出血に伴う患者血中 Hb 値の低下に対しては輸血、呼吸状態の悪化や肺機能低下に伴う酸素供給量の不足に対しては、呼吸器設定の調整や吸入酸素濃度の上昇、シバリングによる組織酸素消費量の増大に対しては保温や適切な鎮静鎮痛薬の投与などといった様々な治療が行われる。$ScvO_2$ を高く維持するためには患者の症状のきめ細かな観察が必要不可欠である。どの因子に特に優先的に介入するべき対象かなどの課題は今後の介入研究において明らかにすべきと考える。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、$ScvO_2$ のデータが不完全であったため、46 例が研究から除外されている。今回の対象症例は、透視下にカテーテル先端の位置を気管分岐部より 2cm 中枢側の右主気管支下縁をメルクマールに調整した。これは当科で行われたパイロットスタディに基づき、SQI が最も優れていると考えられたからである。それにもかかわらず、実際の検討では SQI が悪い患者も多数認められ、検討対象からは除外せざるを得なかった。正確な $ScvO_2$ モニタリングのためのカテーテル先端の最適な位置と $ScvO_2$ の確認方法は、今後の研究課題である。第二に、本研究は単一施設での後方視的研究として実施された。このため、周術期管理に関する多くの因子が評価されず、術後合併症に関するデータに偏りが生じた可能性がある。第三に、術中・術後の酸素供給量は患者の状態に合わせて麻酔科医が決定したため、酸素供給量が $ScvO_2$ の値に与えた影響がバイアスとなっている可能性がある。術中の SpO_2 の値を検討に加えることで酸素供給量も考慮した解析を行ったが、その影響を完全に排除することは困難であり、今後、酸素投与法もプロトコールに組み込んだ研究が必要と考える。

今回、術後 $ScvO_2$ の Cut-off 値を 75%と推定したが、これは周術期の組織酸素需要の上昇を考慮すると妥当な結果と考えられる。ただし、これらのバイアスを考慮すると、その値の妥当性とそれを指標とする周術期管理により術後合併症を予防できるかどうかについては、今後さらなる前向き介入研究が必要である。

結論

① 本研究で得られた新知見

・高度侵襲消化器外科手術において術後合併症を認めた症例では術中、術後 $ScvO_2$ が有意に低下していた。

・肝切除を伴う高度侵襲消化器外科手術において術後合併症を認めた症例では術後 $ScvO_2$ が有意に低下していた。一方で、術中 $ScvO_2$ は有意な低下を認めなかった。

・合併症を予防するための介入基準として術後 $ScvO_2$ の最適な Cut-off 値は 75%であった。

・術後 $ScvO_2$ には $ScvO_2$ を規定する 4 つの因子のうち心拍出量、患者血中 Hb 値、酸素供給量単独では有意な影響を与えておらず、組織酸素消費量を含めた複合的な要素が反映されている可能性が考えられる。

② 新知見の意義

・以上の新知見より、高度侵襲消化器外科手術においては術後合併症予防のために連続的に $ScvO_2$ を測定し 75%を基準に介入を行う周術期管理が望ましいと考える。 具体的な介入として $ScvO_2$ を規定する 4 因子である心拍出量、患者血中 Hb 値、酸素供給量、組織酸素消費量に関する患者状態に応じたきめ細かな対応を行うべきであることが示唆された。

③ 今後の展望

・今後の研究の展望として、術後 $ScvO_2$:75%以上を目標に前向き介入研究を行うことで臨床的に目標値の妥当性と、介入による合併症発生率の低減効果が得られるかを評価することで本研究の成果がより確実なものとなり、外科医療への大きな貢献となることが期待される。

④ 今後の課題

・本研究では多数の症例が、SQI が不良のため検討対象から除外された。正確な $ScvO_2$ モニタリングのためにはカテーテル先端の最適な位置への確実な留置法の確立と $ScvO_2$ の精度の高い測定値の収集が今後の課題となる。また、術前、術中 $ScvO_2$ の目標値や $ScvO_2$ 低下時の介入方法も明らかにすべき課題であり、さらなる研究が必要である。加えて、術式別あるいは侵襲度別に術後 $ScvO_2$ の意義の程度も検討すべき課題と考える。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、御指導・御助言を頂きました北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ教授 平野 聡先生に深く感謝申し上げます。

研究計画から論文作成まで長年に渡って御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱ准教授 七戸 俊明先生に厚く御礼申し上げます。

本研究に多くの助言と指導を頂きました北海道大学大学院医学研究院クリニカルシミュレーションセンター准教授 倉島 庸先生、今回の研究テーマのきっかけを与えて頂き、研究計画作成に多大な御協力を賜りました北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 渡邊 祐介先生に心より感謝申し上げます。

また、本研究に御協力いただいた北海道大学大学院医学研究院消化器外科学教室Ⅱのスタッフの先生方、北海道大学病院麻酔科の先生方、多忙な中、自分の論文作成のために御協力いただいた関連病院のスタッフの先生方に心から感謝致します。

最後に、本研究に御協力頂きました全ての患者様に厚く御礼申し上げます。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

Adam R, Christina M, Michael R, Richard D, Martin D and Robert A (2022) Minimally invasive surgery is associated with decreased postoperative complications after esophagectomy. Ann Surg Oncol. 1, 23-24

Agnoletti V, Ansaloni L, Catena F, Chattat R, De Cataldis A, Di Nino G, Franceschi C, Gagliardi S, Melotti RM, Potalivo A et al (2005) Postoperative delirium after elective and emergency surgery: Analysis and checking of risk factors. A study protocol. BMC Surg. 5, 12.

Aoki T, Sakamoto Y, Kohno Y, Akamatsu N, Kaneko J, Sugawara Y, Hasegawa K, Makuuchi M and Kokudo N (2018) Hepatopancreaticoduodenectomy for biliary cancer: strategies for near-zero operative mortality and acceptable long-term outcome. Ann Surg. 267, 332-337.

Blanco-Colino R and Espin-Basany E (2018) Intraoperative use of icg fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. Tech Coloproctol. 22, 15-23.

Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, Follin A, Frat JP, Bellec F, Quenot JP et al (2014) Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: A prospective multicentre study. Crit Care. 18, 609.

Dahmani S, Paugam-Burtz C, Gauss T, Alves M, Le Bihan E, Necib S, Belghiti J and Mantz J (2010) Comparison of central and mixed venous saturation during liver transplantation in cirrhotic patients: A pilot study. Eur J Anaesthesiol. 27, 714-719.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R et al (2013) Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 39, 165-228.

Dindo D, Demartines N and Clavien PA (2004) Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 240, 205-213.

Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, Pelaia P and Pietropaoli P (2007) Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. Chest. 132, 1817-1824.

Du CZ, Fan ZH, Yang YF, Yuan P and Gu J (2019) Value of intra-operative doppler sonographic measurements in predicting post-operative anastomotic leakage in rectal cancer: A prospective pilot study. Chin Med J (Engl). 132, 2168-2176.

Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C and Boerner U (2005) Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. Anesthesiology. 103, 249-257.

Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y and Nagino M (2012) Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients. Ann Surg. 256, 297-305.

Global guidelines for the prevention of surgical site infection.
https://www.who.int/publications/i/item/9789241550475 (2018).

Goodrich C (2006) Continuous central venous oximetry monitoring. Crit Care Nurs Clin North Am. 18, 203-209.

Green D and Paklet L (2010) Latest developments in peri-operative monitoring of the high-risk major surgery patient. Int J Surg. 8, 90-99.

Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K, Matsumoto J and Kawasaki R (2010) Outcome of surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: A special reference to postoperative morbidity and mortality. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 17, 455-462.

Isaza-Restrepo A, Moreno-Mejia JF, Martin-Saavedra JS and Ibañez-Pinilla M (2017) Low values of central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) during surgery and anastomotic leak of abdominal trauma patients. World J Emerg Surg. 12, 28.

Ives CL, Harrison DK and Stansby GS (2007) Tissue oxygen saturation, measured by near-infrared spectroscopy, and its relationship to surgical-site infections. Br J Surg. 94, 87-91.

Kanda Y (2013) Investigation of the freely available easy-to-use software 'ezr' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 48, 452-458.

Kawaguchi Y, Kushikata T, Kitayama M and Hirota K (2006) central venous oxygen saturation monitoring was useful in two cases of hepatectomy with massive bleeding. Masui. 55, 1502-1505.

Kawaguchi Y, Kushikata T, Takase H, Yoshida H, Kitayama M and Hirota K (2010) effectiveness of continuous central venous oxymetry in living-donor liver transplantation with massive bleeding. Masui. 59, 242-245.

Kusano C, Baba M, Takao S, Sane S, Shimada M, Shirao K, Natsugoe S, Fukumoto T and Aikou T (1997) Oxygen delivery as a factor in the development of fatal postoperative complications after oesophagectomy. Br J Surg. 84, 252-257.

Lee YK, Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Suh GY and Jeon K (2016) Prognostic value of lactate and central venous oxygen saturation after early resuscitation in sepsis patients. PLoS One. 11, e0153305.

Lequeux PY, Bouckaert Y, Sekkat H, Van der Linden P, Stefanidis C, Huynh CH, Bejjani G and Bredas P (2010) Continuous mixed venous and central venous oxygen saturation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Eur J Anaesthesiol. 27, 295-299.

Litton E, Silbert B and Ho KM (2015) Clinical predictors of a low central venous oxygen saturation after major surgery: A prospective prevalence study. Anaesth Intensive Care. 43, 59-65.

Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nakamura Y, Ota S, Kukita K, Ishii M, Tatsumi H and Hirata K. (2013) Continuous monitoring of central venous oxygen saturation predicts postoperative liver dysfunction after liver resection. Surgery. 154, 351-362.

Mikor A, Trásy D, Németh MF, Osztroluczki A, Kocsi S, Kovács I, Demeter G and Molnár Z (2015) Continuous central venous oxygen saturation assisted intraoperative hemodynamic management during major abdominal surgery: A randomized, controlled trial. BMC Anesthesiol. 15, 82.

Miura F, Yamamoto M, Gotoh M, Konno H, Fujimoto J, Yanaga K, Kokudo N, Yamaue H, Wakabayashi G, Seto Y, et al (2016) Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 1 - Hepatectomy of more than one segment. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 23, 313-323.

Miura F, Yamamoto M, Gotoh M, Konno H, Fujimoto J, Yanaga K, Kokudo N, Yamaue H, Wakabayashi G, Seto Y, et al (2016) Validation of the board certification system for expert surgeons (hepato-biliary-pancreatic field) using the data of the National Clinical Database of Japan: part 2 - Pancreatoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 23, 353-363.

Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 372, 1301-1311.

Protti A, Masson S, Latini R, Fumagalli R, Romero M, Pessina C, Pasetti G, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L et al (2018) Persistence of central venous oxygen desaturation during early sepsis is associated with higher mortality: A retrospective analysis of the albios trial. Chest. 154, 1291-1300.

Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L and Cain SM (1989) Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. Chest. 95, 1216-1221.

Rivers EP, McIntyre L, Morro DC and Rivers KK (2005) Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: Taking advantage of a window of opportunity. CMAJ. 173, 1054-1065.

Sankar J, Singh M, Kumar K, Sankar MJ, Kabra SK and Lodha R (2020) 'Intermittent' versus

'continuous' $ScvO_2$ monitoring in children with septic shock: a randomised, non-inferiority trial. Intensive Care Med. 46, 82-92.

Sheridan WG, Lowndes RH and Young HL (1987) Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. Dis Colon Rectum. 30, 867-871.

Tang L, Kazan R, Taddei R, Zaouter C, Cyr S and Hemmerling TM (2012) Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth. 108, 623-629.

Vincent JL, Quintairos E Silva A, Couto L and Taccone FS (2016) The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. Crit Care. 20, 257.

Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR et al (2015) Estimate of the global volume of surgery in 2012: An assessment supporting improved health outcomes. Lancet. 385, S11.

Yoshiki K, Arata T, Hideki U, Yoshihiro K, Hiroshi H, Susumu E, Takanori G, Akio S, Akira S, Shuji T et al (2023) Annual report on National Clinical Database 2020 for gastroenterological surgery in Japan. Ann Gastroenterol Surg. 7, 367-406.