

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09362

研究課題名（和文）客観的運動予備能評価に基づいた高齢患者の全身麻酔リスク解析

研究課題名（英文）Prediction of postoperative complication in elderly patients with objective functional reserve.

研究代表者

小竹 良文 (Kotake, Yoshifumi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70195733

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では高齢の大侵襲開腹手術を受ける症例と大腿骨頸部骨に対する固定術を受ける症例を対象とする2つの研究を遂行した。シンデカン-1は血管内皮細胞表面を被覆するglycocalyxの構成成分であり、glycocalyx障害によって血中濃度が増加する。大侵襲開腹手術患者では血漿シンデカン-1濃度が手術開始前から高値を示している症例が25%存在し、これらの症例では術後急性腎傷害のリスクが増加する傾向が存在することが明らかとなった。血漿NTpro-BNPは心筋に対する負荷の指標であり、大腿骨頸部骨折に対する手術患者で院内死亡となった症例では手術前の血漿NTpro-BNP濃度が有意に高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大侵襲開腹手術後には急性腎傷害が高頻度で発生することが報告されている。急性腎傷害のリスク因子として血管内皮細胞傷害の関与が想定されているが、血管内皮細胞傷害は手術侵襲によって生じると考えられており、術前から上昇している症例が存在する事は予想されていなかった。この知見が得られた点が本研究の学術的意義となる。大腿骨頸部骨折症例は受傷後早期に手術を施行することで予後が改善するとされており、十分な術前リスク評価が省略される傾向にある。本研究では血漿NTpro-BNP濃度により予後予測が可能であることが示され、この知見が本研究の社会的意義に相当する。

研究成果の概要（英文）：研究成果の概要（英文）

This research project is consisted with the risk assessment of the elderly patients undergoing major abdominal surgery and the elderly patients undergoing urgent hip fracture surgery. In the first part, perioperative trajectories of plasma syndecan-1 was evaluated in 36 subjects who underwent liver or pancreatic surgeries more than 6 hours of duration. Elevated plasma syndecan-1 concentration was found 25% of the subjects and associated with increased risk of postoperative acute kidney injury. In the second part, perioperative plasma NTpro-BNP was evaluated in 50 subjects who underwent fixation or arthroplasty of proximal hip fracture. Elevated plasma NTpro-BNP was significantly higher in the patients with in-hospital mortality.

研究分野：麻酔科学

キーワード：高齢者 術前評価 バイオマーカー 急性腎傷害 心筋傷害

1. 研究開始当初の背景

手術を受ける患者における術後合併症回避は依然として重要な課題である。麻酔薬、モニタリングの進歩により手術中の心停止等の重篤な合併症は著明な減少が認められるが、高齢者、心血管系合併症を有する患者においては術後合併症の頻度は高く、死亡に至らない場合でも入院期間の延長、介護施設入所等を余儀なくされることが多い。これらの点から手術患者において合併症を回避し、可能な限り短時間のうちに術前の状態まで回復させることの意義は依然として大きい。特に最近の傾向として虚血性心疾患、構造的な心疾患あるいは脳血管障害等を合併する患者およびフレイル状態の患者が手術に臨む状況が増加している点が挙げられる。右図に示した心疾患合併患者におけるリスク評価に関するガイドラインにおいては step 4 の運動予備能評価が非常に重要な意義を有している。またフレイル状態の診断に際しても timed-up&go (TUG) テスト、6 分間歩行距離テストなど運動予備能の指標が用いられており、手術患者における術前運動予備能評価の意義は高い。

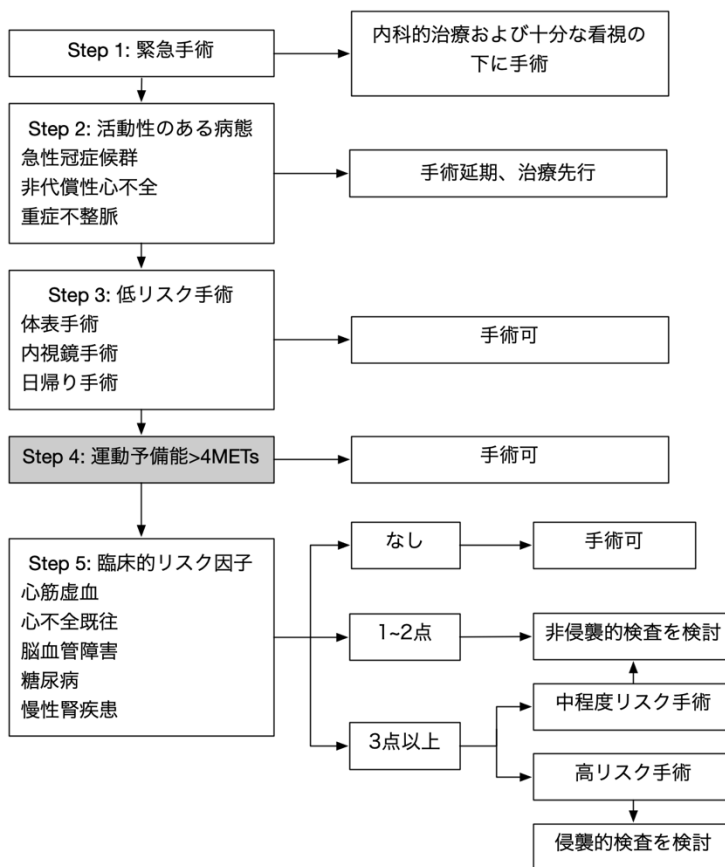


図1. 米国循環器学会による心血管疾患を有する患者の術前評価に関するガイドライン

2. 研究の目的

当初、本研究課題申請時には、現在行われている運動予備能 4METs 以上の評価は「荷物を持って 200m 以上歩行できる」、「2 階上まで階段で登れる」などの患者自身の自己評価に依存しており、客観性に欠ける。本研究では「手術患者における活動度評価の際に、より簡便かつ客観的な指標はないか?」という「問い」に対して簡単な運動負荷後の酸素消費量測定が手術患者の運動予備能評価に有用であるとの仮説をたて、これを検証することを目的とした。しかし、研究環境、特に非挿管下に酸素消費量を測定しようとする間接熱量計の入手が困難になったことを背景として、本研究の目的を術前血中バイオマーカーによる高リスク手術および緊急手術症例における術後合併症予測の可能性の評価に変更し、以下の 2 つの研究を遂行した。

(1) 高齢者高リスク開腹手術患者における血中バイオマーカーによる術後急性腎傷害発生の予測

図 1 step 5 に示されているように非緊急の高リスク手術では臨床的リスク因子を 3 点以上有する患者では術前に侵襲的検査の施行が推奨されているが、悪性腫瘍に対する治療戦略としてはさらなる簡略化が望まれる。また、高リスク手術術後に急性腎傷害が合併すると術後の腎機能の低下を含む長期予後の悪化が報告されており (引用文献 ) 非侵襲的な手段で術前に術後急性腎機能障害の高リスク群を抽出することが可能であれば臨床的な意義が大きい。申請者は急性腎傷害の発症機序に炎症が関与している事から (引用文献 ) 炎症性メディエーターによる術後急性腎傷害の予測の可能性に注目し、本研究を立案した。

(2) 高齢者大腿骨頸部骨折患者における血中バイオマーカーによる院内死亡の予測

図 1 step 1 で記載されているように緊急手術では術前心機能リスク評価を行う時間的余裕がないことから術前リスク評価は推奨されず、十分な看視のもとでの手術施行が推奨されている。とはいえ、これらの症例においても客観的なリスク評価が可能であればより望ましい。当該手術は短時間で終了する侵襲度の低い手術である一方、未診断、未治療の心血管系リスクが併存する可能性が高い (引用文献 )。これらの点を考慮し、心血管系リスクを反映するバイオマーカー定量によるリスク評価の可能性に着目し (引用文献 )、本研究を立案した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 高齢者高リスク非心臓開腹手術患者における血中バイオマーカーによる術後急性腎傷害発生の予測

年齢 60 歳以上の肝胆道膵臓の悪性腫瘍に対する開腹根治術を施行する患者を対象とする前向き観察研究として実施した。研究開始前および統計解析実施時に大橋病院倫理委員会の承認を取得し、対象者からは文書で同意を取得した。麻酔管理は硬膜外ブロック併用全身麻酔とし、動脈圧波形解析法による心拍出量モニタを適用し、重炭酸リンゲル液および等張合成膠質輸液剤の急速投与によって一回心拍出量係数 $>40\text{ml}/\text{m}^2$  を目標として管理した(引用文献)。全身麻酔導入後、手術終了後、術後第 1 病日に動脈血採血し、後日血漿 syndecan-1 濃度、血漿 presepsin 濃度を定量した。主要評価項目として術後第 7 病日までの KDIGO 基準を用いた急性腎傷害発生を用い、麻酔導入後の血漿 syndecan-1 濃度との関係性を評価した。

#### (2) 高齢者大腿骨頸部骨折患者における血中バイオマーカーによる院内死亡の予測

年齢 80 歳以上の大腿骨頸部骨折に対する固定術あるいは関節置換術を施行する患者を対象とする前向き観察研究として実施した。研究開始前に大橋病院倫理委員会の承認を取得し、対象者または代諾者からは文書で同意を取得した。麻酔方法は担当麻酔科医の判断で選択し、術中血行動態看視のため、非侵襲的連続的の血圧・心拍出量モニタを装着した。全身麻酔開始前、手術終了後、術後第 1 病日に静脈血を採取し、後日血漿 NTpro-BNP 濃度、血漿高感度 troponin I 濃度を定量した。主要評価項目として院内死亡を用い、麻酔導入前の血漿 NTpro-BNP 濃度、高感度 troponin I 濃度との関係性を評価した。

### 4. 研究成果

#### (1) 高齢者高リスク開腹手術患者における血中バイオマーカーによる術後急性腎傷害発生の予測

41 症例を研究に組み入れ、このうち 36 症例が解析対象となった。解析対象症例の平均年齢は 68 歳、手術時間は 680 分であった。麻酔導入後の血漿 syndecan-1 濃度が健常人の正常値以内であった群(正常群、 $n=27$ )と正常上限を上回った群(高値群、 $n=9$ )に区分された。両群の比較結果を表 1 に示した。

表 1.

	Syndecan-1 正常群 ( $n=27$ )	Syndecan-1 高値群 ( $n=9$ )	P 値
麻酔導入後 Syndecan-1 濃度 (ng/ml)	1.9(0.9)	3.8(2.4)	$<0.01$
手術終了時 Syndecan-1 濃度 (ng/ml)	4.4(1.5)	18.4(8.1)	$<0.01$
術後第 1 病日 Syndecan-1 濃度 (ng/ml)	3.5(1.3)	11.0(4.6)	$<0.01$
麻酔時間(分)	625(126)	845(356)	$<0.01$
同種血輸血(あり/なし)	21/6	4/5	0.06
術後第 1 病日 CRP 濃度	7.7(3.4)	5.1(3.5)	0.05
術後第 7 病日までの急性腎傷害発 症(あり/なし)	5/22	2/7	0.06

結果は例数または平均(標準偏差)で表示した。

本研究の結果、麻酔導入時の血漿 syndecan-1 濃度高値群では術後第 1 病日の CRP 濃度が低い傾向と術後急性腎傷害の頻度が高い傾向が示された。syndecan-1 は血管内皮細胞を被覆する glycocalyx の主な構成成分であり、血漿 syndecan-1 濃度の上昇は glycocalyx の障害、脱落によって発生すると考えられてきた(引用文献)。従来、glycocalyx 障害は手術侵襲、炎症反応によって惹起されると考えられていたため、血漿 syndecan-1 濃度が術前からすでに高値を呈する症例が 25%存在することは当初予期しておらず、本研究のインパクトと考える。同様に血漿 syndecan-1 濃度高値と術後急性腎障害発生の間に何らかの関連が存在する可能性が示された点に関しても本研究のインパクトと考える。特に非心臓手術において術後急性腎傷害が合併した場合、短期および長期予後が悪化することが示されており、血漿 syndecan-1 濃度と術後急性腎傷害の関連について、より規模の大きい研究で検証が行われることが期待される。今後の展望として、術前血漿 syndecan-1 濃度が上昇している機序および急性腎傷害以外の術後合併症に及ぼす影響を解析することによって、さらに術前血漿 syndecan-1 濃度上昇の意義が明らかになると推察する。

#### (2) 高齢者大腿骨頸部骨折患者における血中バイオマーカーによる院内死亡の予測

52 症例が解析対象となり、解析対象症例の平均年齢は 88 歳であり、全身麻酔、鎮静併用脊髄くも膜下ブロックでの手術がそれぞれ 41 例、11 例であった。院内死亡、生存退院はそれぞれ 7 例、45 例であった。院内死亡に至った原因としては肺塞栓症 3 例、誤嚥性肺炎 2 例、心不全増悪 1 例、敗血症 1 例であった。両群の比較を表 2 に示した。

表 2

	生存退院群 (n=45)	院内死亡群 (n=7)	P 値
米国麻酔科学会術前麻酔リスク分類 (ASA PS)(3 以上/3 未満)	9/36	7/0	0.045
米国循環器学会改訂心イベントリスク指数 (3 以上/3 未満)	2/43	1/6	0.302
手術時間 (分)	63	69	0.87
麻酔導入前血漿 NTpro-BNP 濃度 (pg/ml)	367(111-807)	2190 (1555-6795)	0.018
麻酔導入前血漿 NTpro-BNP 濃度 (異常高値/正常範囲内)	32/13	6/1	0.66
麻酔導入前血漿高感度 troponinI 濃度 (pg/ml)	9 (5-20)	19 (17-43)	0.16
麻酔導入前血漿高感度 troponinI 濃度 (異常高値/正常範囲内)	8/37	2/5	0.61

結果は例数または中央値 (四分範囲) で表示した。

さらに麻酔導入前の血漿 NTpro-BNP 濃度と高感度 troponinI 濃度の間には有意な相関関係 ( $r=0.52$ ,  $p<0.01$ ) を認めた。

本研究の結果、80 歳以上で大腿骨頸部骨折手術をうける患者において院内死亡と ASA PS 3 以上および麻酔導入時血漿 NTpro-BNP 濃度高値との関連を認めた。一方、米国循環器学会改訂心イベントリスク指数 3 以上との関連は認められなかった。高齢者の大腿骨頸部骨折は各種ガイドラインで早期手術が推奨されており、この点をうけて 2022 年 4 月以降、受傷後 48 時間以内に手術を施行することで診療報酬上の加算が認められている。従って大腿骨頸部骨折手術は図 1 における緊急手術に該当し、術前リスク評価に十分な時間を掛けることは現実的ではない。また、当該手術患者では歩行が不可能であり、術前に運動予備能を客観的に評価することも現実的には不可能である。図 1 の step 5 にある臨床的リスク評価は表 2 に示した米国循環器学会改訂心イベントリスク指数であり、図 1 のようにスコア 3 点以上で侵襲的検査施行の適応が評価されている。一方、本研究では心イベントリスク指数 3 点以上と院内死亡の関連は示されず、むしろ米国麻酔科学会術前麻酔リスク分類 3 以上および NTproBNP 高値と院内死亡の間に関連を認めた。いずれも受傷 48 時間以内に施行しうる点、認知機能低下等のため正確な既往歴の聴取が困難な症例でも評価しうる点の特徴であり、術前評価の一環としてこれらを評価することに一定の意義が存在する可能性が示された。この点が本研究のインパクトとなる。今後の展望としては本研究で見いだした高リスク患者群に対していかなる周術期管理を適用することによって予後が改善できるかを分析していく必要があると考える。また新たな知見として対象者 52 例のうち 10 例で術前に高感度 troponin I 濃度上昇を認めた点が挙げられる。現在、高感度 troponin I または troponin T 濃度は手術中に生じた心筋傷害のバイオマーカーと考えられているが、術前、術後の関連を検討した報告は少数であり (引用文献 ) 術中循環管理と心筋傷害の関連を評価する上では意義のある知見と考える。

#### 引用文献

- Shaw AD, Khanna AK, Smischney NJ, Shenoy AV, Boero IJ, Bershada M, Hwang S, Chen Q, Stapelfeldt WH. Intraoperative hypotension is associated with persistent acute kidney disease after noncardiac surgery: a multicentre cohort study. *Br J Anaesth* 2022; 129: 13-21.
- Mulay SR, Holderied A, Kumar SV, Anders HJ. Targeting inflammation in so-called acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2016;36:17-30
- Araguas MA, Herrera A, Garrido I, Mateo J, Mayoral AP, Munoz M. Risk factors for major adverse cardiovascular events after osteoporotic hip fracture repair surgery. *Injury* 2020;51:530-536
- Lowe MJ, Lightfoot NJ. The prognostic implication of perioperative cardiac enzyme elevation in patients with fractured neck of femur: a systematic review and meta-analysis. *Injury* 2020;51:164-173
- Toyoda D, Maki Y, Sakamoto Y, Kinoshita J, Abe R, Kotake Y. Comparison of volume and hemodynamic effects of crystalloid, hydroxyethyl starch, and albumin in patients undergoing major abdominal surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2020;20:141
- Yanase F, Toshif SH, Churilov L, Yee K, Bellomo R, Gunn K, Kim C, Krizhanovskii C, Harn RG, Riedel B, Weinberg L. A randomized, multicenter, open-label, blinded end point, phase 2, feasibility, efficacy, and safety trial of preoperative microvascular protection in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth*

Analg 2021;133:1036-1047

Humble CAS, Huang S, Jammerl, Bjork J, Chew MS. Prognostic performance of preoperative cardiac troponin and perioperative changes in cardiac troponin for the prediction of major adverse cardiac events and mortality in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019;14:e0215094

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Toyoda D, Maki Y, Sakamoto Y, Kinoshita J, Abe R, Kotake Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Comparison of volume and hemodynamic effects of crystalloid, hydroxyethyl starch, and albumin in patients undergoing major abdominal surgery: a prospective observational study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12871-020-01051-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 磯西覚子、冨地恵子、木下純貴、豊田大介、両角幸平
2. 発表標題 80歳以上の大腿骨近位部骨折手術患者における院内死亡例と生存例における術前リスク因子の比較
3. 学会等名 第70回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 甲斐沙織、小野寺潤、阿部理沙、坂本安優、牧裕一、両角幸平
2. 発表標題 長時間開腹手術患者における手術前後での体内水分量の評価法：水分バランス、体重、体内水分量の関係
3. 学会等名 第70回日本麻酔科学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kotake Y, Morozumi K, Sakamoto Y, Kinoshita J, Abe R, Maki Y, Toyoda D
2. 発表標題 Accuracy of Continuous Non-invasive Blood Pressure in Geriatric Patients undergoing Hip Fracture Surgery
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists annual meeting（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 両角幸平、阿部理沙、坂本安優、下井晶子、豊田大介、牧裕一、小竹良文
2. 発表標題 長時間開腹手術患者における麻酔中、術後の低血圧持続時間と術後急性腎傷害の関連
3. 学会等名 第50回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂本安優、木下純貴、阿部理沙、両角幸平、下井晶子、豊田大介、牧裕一、小竹良文
2. 発表標題 肝胆道拡大手術患者における炎症性メディエーター濃度と術後血圧低下の関連
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東邦大学医療センター大橋病院麻酔科ホームページ  <a href="https://www.lab.toho-u.ac.jp/med/ohashi/anesth/research/index.html">https://www.lab.toho-u.ac.jp/med/ohashi/anesth/research/index.html</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	牧 裕一  (Maki Yuichi)  (50349916)	東邦大学・医学部・助教    (32661)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	豊田 大介  (Toyoda Daisuke)  (80408822)	東邦大学・医学部・助教     (32661)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関