

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20097

研究課題名(和文) 周術期酸素療法における高酸素血症に関する研究

研究課題名(英文) The association between perioperative oxygen management and postoperative pulmonary complications

研究代表者

鈴木 聡 (SUZUKI, SATOSHI)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：50444675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、全身麻酔時の人工呼吸管理中の酸素療法と、術後合併症、患者予後の関連を明らかにすることである。国内43施設1498人を対象とした横断的な研究では、80%以上で高酸素血症が発生し、特に肺手術で用いられる分離肺換気中に過剰な酸素投与に曝されるリスクが大きいことが分かった。この結果は、次の介入研究を正当化するものであり、分離肺換気を必要とする全身麻酔中において、酸素の使用を厳重に管理する方法と、酸素の使用を制限していない従来の管理方法を比較するランダム化比較試験を計画し、倫理委員会の承認を得たところである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、いまだ明らかになっていなかった全身麻酔中の酸素療法の現状を報告した。その結果、全身麻酔中は高酸素血症が高率で発生しており、酸素投与を制限する余地が十分に存在することが分かり、酸素の使用を制限する介入研究を行うことの妥当性を示すことができた。次に計画している介入研究で、酸素の使用を厳重に管理する制限的酸素療法の安全性、有効性が証明できれば、医療費の削減や患者予後の改善につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Despite the potentially harmful effects of oxygen overexposure, supplemental oxygen therapy is commonly prescribed in several clinical conditions. However, little is known about current oxygen administration practices during general anesthesia. We conducted a multicenter, cross-sectional study to assess current ventilator management, especially oxygen management, during general anesthesia in 1498 patients at 43 hospitals in Japan. We found potential hyperoxemia and substantial oxygen exposure were common during general anesthesia, especially in patients receiving one-lung ventilation. Our findings support the need for future clinical trials to evaluate the safety and feasibility of conservative approaches for oxygen use during general anesthesia.

研究分野：麻酔・集中治療

キーワード：酸素 周術期 人工呼吸 全身麻酔 術後呼吸器合併症 酸素療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

酸素は生命維持にとって必須の物質である一方で、酸化ストレスや酸素毒性など、その有害性も報告されている。したがって、酸素療法は諸刃の剣であり、不必要な酸素投与を避けつつ、適切な血中酸素濃度を維持する事が重要である(図1)。酸素療法は、病院内全体において幅広く行われる治療であり、これまでに心肺蘇生後、心筋梗塞、脳梗塞、慢性閉塞性肺疾患など、様々な患者群において、酸素投与による高酸素血症の有害性が検討されている。このような背景のもと、適切な酸素療法を検討する研究が世界中で活発に行われている。申請者らは集中治療室の人工呼吸患者における酸素療法の現状を調査し、高酸素血症の発生や過剰な酸素投与が頻繁に見られる実態を報告した[1]。この結果を受けて、人工呼吸患者において不必要な酸素投与を避けるため、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)で90-92%を目標とする制限的酸素療法の導入を行った。その結果、従来の酸素療法と比較して、重篤な低酸素血症などの有害事象の発生に差を認めることなく安全に施行でき、且つ投与酸素を減らし高酸素血症の発生を減らす事ができることを予備調査で確認した[2]。更に、事後解析において、制限的酸素療法が無気肺形成の減少や、より早期の人工呼吸器のウィーニングといった臨床的な改善に関連している事を報告した[3]。また、集中治療室のスタッフのうち9割が、このSpO₂値90-92%の管理プロトコルの導入は容易であったと考えており、今後もこのプロトコルの継続を望む意見が多くみられた[4]。これらの結果をもとに、人工呼吸患者に対する制限的酸素療法の多国籍多施設ランダム比較試験へとつながった[5]。一方で、周術期の酸素療法について調査した研究は非常に乏しい。申請者らは、呼吸器外科手術時の分離肺換気という特殊な環境下における全身麻酔中の酸素療法を調査し、分離肺換気中の高濃度酸素投与が術後の呼吸器合併症の発生と関連がある事を報告した[6]。しかし、一般的な全身麻酔時における酸素療法の実態や、高酸素血症や高濃度酸素投与が患者の予後に及ぼす影響などは、いまだ解明されていないのが現状である。

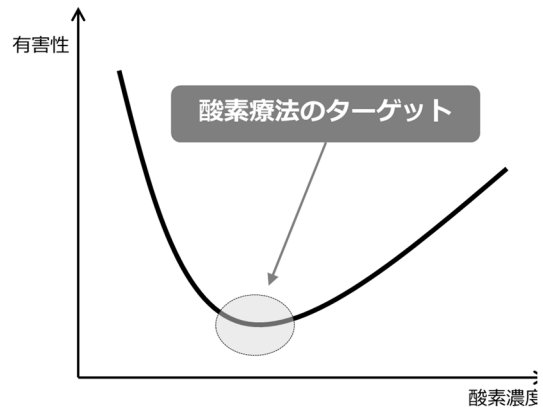


図1 酸素濃度と人体への有害性

2. 研究の目的

全身麻酔時の人工呼吸管理中の酸素療法の現状と、術後合併症、患者予後との関連を明らかにして、周術期の酸素療法の最適化へと展開する基盤となる研究を行うべく、以下の2つの目的を設定した。

(1) 全身麻酔時の人工呼吸管理中の酸素療法の現状調査

全身麻酔時の人工呼吸管理中に、実際に医師が設定している投与酸素濃度を調査し、高酸素血症の発生頻度を調査する。

(2) 分離肺換気中の制限的酸素療法の効果について

分離肺換気を必要とする肺手術を受ける患者を対象に、従来よりも酸素の使用を制限する制限的酸素療法を導入し、その安全性、効果を調査する。

3. 研究の方法

(1) 全身麻酔時の人工呼吸管理中の酸素療法の現状調査

国内43施設を対象とした、多施設共同横断観察研究を行った。各施設において特定の1週間で全身麻酔を受ける成人患者全例を対象として、全身麻酔導入後1時間経過時点での吸入酸素濃度とSpO₂を調査し、高酸素血症や過剰酸素投与の発生状況を調査した。

(2) 分離肺換気中の制限的酸素療法の効果について

分離肺換気を必要とする肺手術を受ける患者を対象に、SpO₂の目標値を従来よりも低い90-94%として投与酸素を制限する管理(制限群)と、SpO₂の目標値を96%以上として従来通り酸素の投与を制限しない管理(非制限群)を比較する単施設ランダム化比較試験を計画し、術後の無気肺形成について検討する。

4. 研究成果

(1) 全身麻酔時の人工呼吸管理中の酸素療法の現状調査

合計1498人の患者が研究に登録された。SpO₂ 98%で吸入酸素濃度が0.21より高い状態を“予防可能な高酸素血症”と定義すると、1236人の患者(83%; 95%CI, 81-84%)で、“予防可能な

高酸素血症”が発生していた。また、この患者のほとんどが、吸入酸素濃度が 0.31-0.6 で維持されており、吸入酸素濃度を下げる事は十分に可能であったことが示唆された。さらに、SpO₂ 92%で吸入酸素濃度が 0.5 以上であった状態を“予防可能な過剰酸素投与”と定義すると、483 人の患者 (32%; 95%CI,30-35%)で、“予防可能な過剰酸素投与”が行われていた (図 2)。

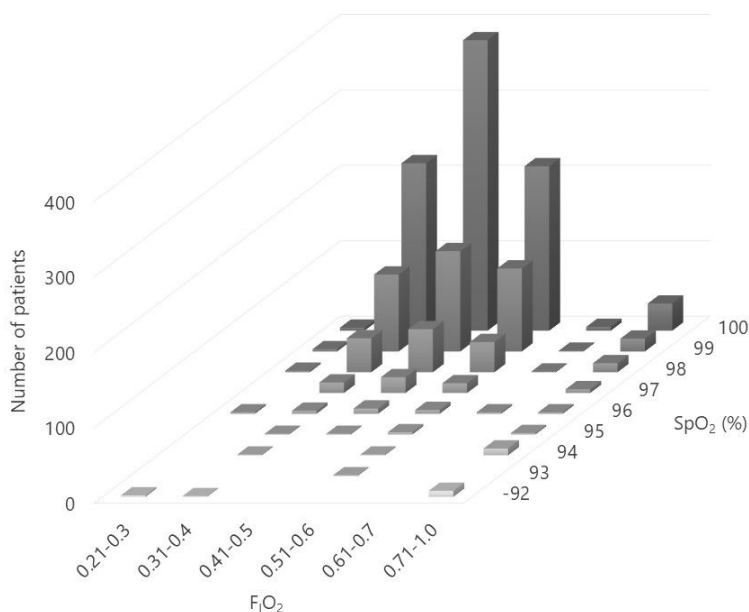


図 2 全身麻酔開始 1 時間後における経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)と吸入酸素濃度(FiO₂)

過剰酸素投与のリスク因子解析について、単変量解析では、高齢、ASA-PS 3、緊急手術、分離肺換気中などがリスク因子として同定された。多変量解析でも、高齢、緊急手術、分離肺換気中は独立したリスク因子であったが、中でも分離肺換気中は非常に強いリスク因子であった(調整オッズ比, 13.35; 95%CI, 7.24-24.60; P < 0.001)。本研究の結果と、過去に行った研究の結果から、分離肺換気中において、高濃度酸素投与が術後呼吸器合併症の発生と関連があるにもかかわらず、実際は過剰な酸素投与が行われるリスクが高いことがわかり、分離肺換気を必要とする全身麻酔中に酸素投与を制限する制限的酸素療法を導入して効果を検討することの妥当性を示すことができた。

(2) 分離肺換気中の制限的酸素療法の効果について

分離肺換気を必要とする全身麻酔中における制限的酸素療法の安全性、効果を評価するためのランダム化比較対照試験は、臨床研究法の施行に伴い、その対応を検討する必要があったため、研究の実施が遅れ、補助期間内に開始することができなかった。2020 年 3 月の院内倫理委員会で研究計画の承認を得ることができ、研究を開始できる体制が整った(UMIN000039461)。2020 年 4 月以降で研究を開始する予定である。

<引用文献>

1. Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, et al. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. *J Crit Care.* 2013;28(5):647-54.
2. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. *Crit Care Med.* 2014;42(6):1414-22.
3. Suzuki S, Eastwood GM, Goodwin MD, et al. Atelectasis and mechanical ventilation mode during conservative oxygen therapy: A before-and-after study. *J Crit Care.* 2015;30(6):1232-7.
4. Eastwood GM, Peck L, Young H, et al. Intensive care clinicians' opinion of conservative oxygen therapy (SpO₂ 90-92%) for mechanically ventilated patients. *Aust Crit Care.* 2014;27(3):120-5.
5. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in

the ICU. *N Engl J Med.* 2020;382(11):989-98.

6. Okahara S, Shimizu K, Suzuki S, et al. Associations between intraoperative ventilator settings during one-lung ventilation and postoperative pulmonary complications: a prospective observational study. *BMC anesthesiology.* 2018;18(1):13.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki Satoshi, Mihara Yuko, Hikasa Yukiko, Okahara Shuji, Ishihara Takuma, Shintani Ayumi, Morimatsu Hiroshi	4. 巻 129
2. 論文標題 Current Ventilator and Oxygen Management during General Anesthesia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 67 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000002181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okahara Shuji, Shimizu Kazuyoshi, Suzuki Satoshi, Ishii Kenzo, Morimatsu Hiroshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Associations between intraoperative ventilator settings during one-lung ventilation and postoperative pulmonary complications: a prospective observational study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12871-018-0476-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鈴木 聡
2. 発表標題 人工呼吸中の目標SaO2
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki S, Mihara Y, Hikasa Y, Okahara S, Morimatsu H
2. 発表標題 Current oxygen management during general anesthesia: a multicenter cross-sectional study.
3. 学会等名 29th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木 聡
2. 発表標題 Postoperative respiratory complications; Can we prevent? Can we treat?
3. 学会等名 日本麻酔科学会第 64 回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 聡
2. 発表標題 目標酸素濃度はいくつに設定していますか？
3. 学会等名 第41回日本呼吸療法医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 江木盛時、大下慎一郎、安田英人ほか	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル	5. 総ページ数 239
3. 書名 INTENSIVIST Vol.10 No.2 2018 (特集：酸素療法)	

1. 著者名 鈴木聡ほか	4. 発行年 2019年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 救急医学 2019年3月号 救急医学研究 入門！	

1. 著者名 クリニカルエンジニアリング編集委員会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 120
3. 書名 Clinical Engineering 2019年8月号 Vol.30No.8	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究実績 http://soran.cc.okayama-u.ac.jp/view?l=catalog&u=f3fbc81bd6d413f74506e4da22f6611</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