

令和 5 年 5 月 13 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03774

研究課題名(和文) 全身麻酔中の高炭酸ガス血症維持が術後回復過程と退院時アウトカムに与える影響

研究課題名(英文) Effects of intraoperative hypercapnia on postoperative recovery and outcomes

研究代表者

磯野 史朗 (ISONO, SHIROH)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：80212968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,440,000円

研究成果の概要(和文)：手術中の臓器血流低下が術後アウトカムを悪化させると報告されている。高炭酸ガス血症は、生理学的に心拍出量を増加させ、特に脳などの臓器血流を増加させるので、手術中に高炭酸ガス血症を維持することで、術後アウトカムが改善する可能性がある。後ろ向き研究では、術中低炭酸ガス血症が術後せん妄の独立危険因子のひとつであり、この仮説を支持した。非接触・非拘束生体情報モニターを用いた観察研究では、退院時の体重減少、20時間以上もの床時間、睡眠障害が明らかとなり、術後せん妄発症やサルコペニアへの進行が示唆された。120人の患者を対象としたランダム化比較試験が完了したので、今後解析し結果を公表する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ランダム化比較試験で、術中高炭酸ガス血症がサルコペニアの進行や認知機能低下予防に貢献するという結果が得られた場合、本研究結果の科学的、臨床的、社会的インパクトは大きく、麻酔中の高炭酸ガス血症管理が世界中の臨床麻酔管理のスタンダードとなり、特に高齢者の手術治療の安全性を大きく向上させることが期待される。ランダム化比較試験による仮説支持の有無にかかわらず論文化し公表する意義がある。

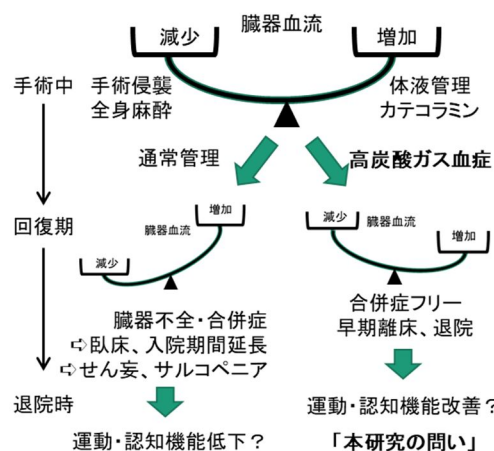
研究成果の概要(英文)：Reduced organ blood flow during surgery has been reported to worsen postoperative outcomes. Hypercapnia physiologically increases cardiac output and increases blood flow, especially to organs such as the brain. We hypothesize that hypercapnia during surgery may improve postoperative outcomes. Our retrospective analysis of 203 patients undergoing abdominal surgery supported this hypothesis, and observational analysis using non-contact and unrestrained biometric bed sensor monitor revealed weight loss at discharge, bed time of more than 20 hours, and sleep disturbances in 20 patients undergoing abdominal surgery, suggesting postoperative delirium and progression to sarcopenia. The randomized controlled trial completed as scheduled in 120 patients undergoing abdominal surgery just before the end of this funding support and we plan to analyze and publish the results in the near future.

研究分野：周術期管理学、呼吸生理学、臨床モニタリング

キーワード：高炭酸ガス血症 術後運動機能 術後認知機能 モニタリング サルコペニア 術後せん妄

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔中の全身管理が、術中のみではなく長期的な患者アウトカムに影響することが多くの疫学研究で示されている (Sessler DI, Anesthesiology 2009)。特に平均血圧低下や少ない麻酔薬にも拘わらず麻酔深度が深くなる状態が維持された場合の術後アウトカムが不良であることが報告され、術中の臓器血流維持と適切な麻酔深度維持を可能にする方法が求められている。術中の体温管理や適切な昇圧剤の使用などで術後患者アウトカムが改善することが報告されているが、特に術後認知機能障害や運動機能障害は麻酔科医にとって解決すべき大きな課題として残っている。我々の研究グループは、基盤研究 (B) (2015年~2017年) および本科学研究費の支援を得て、全身麻酔覚醒時の高炭酸ガス血症は、覚醒時間を短縮させ、術後早期呼吸イベントを減少させることをランダム化比較試験で証明することに成功した (Shinohara A, Nozaki-Taguchi N, Yoshimura A, Hasegawa M, Saito K, Okazaki J, Kitamura Y, Sato Y, Isono S. Hypercapnia versus normocapnia for emergence from desflurane anaesthesia: Single-blinded randomised controlled study. Eur J Anaesthesiol. 2021 Nov 1;38(11):1148-1157. doi: 10.1097/EJA.0000000000001574.)。この先行研究では、高炭酸ガス血症の中樞刺激や呼吸安定化効果が全身麻酔覚醒・抜管時に限定されるのか、その効果がその後の回復過程や、さらに退院時の全身状態にまで影響するかどうかは検証されていない。注目すべき発見は、覚醒時間短縮の機序が換気量増加によるものではなく心拍出量増加による可能性が示唆されたことである。全身麻酔中の高炭酸ガス血症による血流増加や機能改善は、脳ばかりでなく、心・肺・肝・腎など



多くの重要臓器で科学的に証明されており、特に長時間の侵襲性の高い手術中の重要臓器血流維持は、手術後の重要臓器合併症の予防効果も期待できる (Akca O, Curr Opin Anaesthesiol, 2006)。術中の高炭酸ガス血症が術中脳内酸素飽和度を改善する報告 (Kim SY, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016: 観察研究) さらに低炭酸ガス血症が術後認知機能障害の独立危険因子という報告 (Mutch WAC, et al. Front Neurol, 2018: 観察研究) からは、術中高炭酸ガス血症維持には術後長期の認知機能改善効果も期待される。高炭酸ガス血症による術後の嘔気嘔吐発生率減少 (Saghaei M et al. Adv Biomed Res. 2014: RCT) や麻酔覚醒後回復室からの退室時間短縮 (Katznelson R, et al. Acta Anaesthesiol Scand 2013: RCT) の報告もある。

全身麻酔中の高炭酸ガス血症維持により、術後せん妄を含む術後合併症の発生率を減少させ、その結果として術後早期の離床・回復を促進させ、退院時の認知機能や運動機能を改善させることも十分期待できるが、ランダム化比較試験での科学的検証はなされていない。2000年頃より Sessler らの研究グループは、手術中の麻酔管理方法が患者の術後合併症や長期予後に影響すると繰り返し報告しているが (Sessler DI, Anesthesiology 2009) 手術中の高炭酸ガス血症管理と術後や退院時の運動・認知機能の関連性を仮説として科学的に検証した臨床研究は論文検索上存在しない。

単に高炭酸ガス血症の介入結果を RCT で評価するだけでなく、術後の離床過程やバイタルサイン変化をモニタリングすることで、そのメカニズムを解明することも重要であるが、回復過程にある患者に測定のためのコードやセンサー類を装着することはそれ自体が活動を制限したり回復過程に影響するため、望ましくない。我々の研究グループが独自に開発した非接触で患者の活動を制限しないベッドセンサーシステムを用いれば、入院から退院までバイタルサインや入院中の離床を含めた活動パターンを連続測定することが可能である。本研究では、このベッドセンサーシステムを用いることで、術後患者の回復過程や術中高炭酸ガス血症がこれらのバイタルサインに影響するか、さらに、そのメカニズムを解明できることも期待できる。



2. 研究の目的

ランダム化比較試験の目的は、全身麻酔中の高炭酸ガス血症維持が、術後退院時アウトカム

(退院時認知機能、運動機能、在院日数)を改善させる(アウトカム研究)さらには、術後回復期の呼吸、循環、中枢機能に影響を及ぼす(メカニズム研究)という研究仮説を検証することである。ランダム化比較試験に先行して、後ろ向き観察研究、前向き観察研究も同時に行った。後ろ向き研究の目的は、炭酸ガスと術後せん妄の関係に焦点を当て、術後せん妄評価として使用されている confusion assessment method for the ICU(CAM-ICU)を用い、手術中の高炭酸ガス血症が術後せん妄発症を減らすかどうかを後ろ向き観察研究で検証することである。ランダム化比較試験時の術後回復過程を詳細に群間比較する準備段階として、前向き研究は、非接触・非拘束な連続モニタリングが可能なベッドセンサーシステムを用いて、手術侵襲とその後の回復過程において、体重、体液バランスの変化、日中と夜間の離床・在床時間や離床回数の変化、呼吸数や心拍数などのバイタルサイン変化を詳細に測定する方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 後ろ向き研究：

術後せん妄に焦点を当て、術後の認知機能評価として主に CAM-ICU を用い、手術中の高炭酸ガス血症(指標として呼気炭酸ガス分圧を使用)が患者の術後回復期の認知機能を改善するかどうかの後ろ向き観察研究を実施した。慶応大学病院で一般消化器外科手術を受けたのち ICU へ入室した患者 203 名において、麻酔電子チャートと術後に記載された CAM-ICU および他覚的な認知機能評価からデータを抽出した(主研究者：柿沼勇太、医学部倫理委員会承認番号：20190146)。術後せん妄陽性群と陰性群に対して、術中呼気炭酸ガス分圧等の因子についての関連を、多重ロジスティック回帰分析にて検討した。

(2) 前向き観察研究：

千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て 2020 年 1 月～2021 年 3 月までに腹部予定手術を実施した成人 20 症例を対象に術前日より術後退院時までベッドセンサーシステムを用いて連続的に、体重、離床、睡眠、呼吸数や心拍数などの生体情報測定を行った(UMIN 登録番号：UMIN000040164)。特に ERAS で重視する体重の変化に注目し、『手術中に増加した体重は術後退院までに徐々に減少する』という仮説を検証することとした。

(3) ランダム化比較試験：

2021 年 2 月千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て、千葉大学医学部附属病院にて全身麻酔下で予定開腹手術を受ける 60 歳以上の患者 120 名を対象とし、2021 年 4 月より研究を開始し(UMIN 登録番号：UMIN000043793)、2023 年 3 月 31 日に患者フォローアップを終了した。

研究の流れと測定項目：主要評価項目＝術翌日握力変化率(握力2/握力1)

入院前：麻酔科外来 研究同意書、MMSE、握力測定(握力1)

入院時	CAM-ICU簡易版	担当麻酔科医にのみわかる形でランダム化割付	
手術	術中IVOS計測	高二酸化炭素群 ETCO2 45-50 mmHg	正常二酸化炭素群 ETCO2 35-40 mmHg
術後1時間	CAM-ICU簡易版、NRS		
手術翌日	CAM-ICU簡易版、NRS、MMSE、握力測定(握力2)		
術後1週間	CAM-ICU簡易版、NRS、MMSE、握力測定		

ベッドセンサー測定

入院前麻酔科術前外来で書面での同意が得られた患者に対して、図に示すようなプロトコールで研究を実施した。術当日麻酔方法としては、硬膜外麻酔挿入後、全身麻酔はデスフルレンで管理し、その他、麻薬や昇圧薬使用などいずれも臨床に即した患者に適切な方法を麻酔科医が選択した。気道確保後呼吸気終末二酸化炭素濃度はカプノメータで測定する。理想体重から

8ml/kgの1回換気量を設定し、正常二酸化炭素群は全身麻酔中 35～40mmHg、高二酸化炭素血症群は 45～50 mmHg を維持する換気回数を設定する手術終了時まで維持した。またすべての患者は INVOS®を用いて局所酸素飽和度(rSO2)を測定し麻酔開始から麻酔終了時まで記録した。主要評価項目は、術翌日の握力変動率、副次評価項目は、術翌日の Mini-Mental State Exam(MMSE)、術2時間後のMMSEおよび握力変動率、術2時間後および翌日のNRS、CAM-ICUによるせん妄発生率、ベッドセンサーより得られる呼吸、心拍、体重、離床時間パラメーター、手術中のrSO2値変化量とした。

4. 研究成果

それぞれの研究結果を以下に示す。ランダム化比較試験はデータ未解析のため、今後の解析方針を示し、これらの研究結果から、現時点での研究成果をまとめる。

(1) 後ろ向き研究：術後せん妄の発症割合は 21.7%であった。多重ロジスティック回帰分析より、術後せん妄陽性群は陰性群より術中呼気炭酸ガス分圧が有意に低かった(odds ratio(OR), 3.4; 95% CI, 1.22 to 9.48)。また、年齢 65 歳以上(OR, 9.28; 95% CI, 1.91 to 45.22)、ICU 入室時の SOFA score 7 点以上(OR, 24.76; 95% CI, 4.94 to 123.9)、気管内挿管したままの ICU 入室(OR, 4.14; 95% CI, 1.43 to 11.98)も術後せん妄の危険因子であることが示された。術中高炭酸ガス血症が術後せん妄を予防できることが示唆された。術中管理において呼気炭酸ガス分圧を高く保つことで術後せん妄を予防できる可能性がある。

(2) 前向き研究：

予期せぬ ICU 入室(1)、ベッドセンサー装置作動忘れ(2)、ベッドセンサーシステム測定体重値の10%以上解離(3)のため最終解析患者は14名のみとなった。245 ± 96分の手術時間に対し、制限輸液管理を行い術中体液バランスは1520 ± 408mlであった。にもかかわらず、体重は手術直後に、2.7 ± 1.3 kg (術前体重の105%)増加し、ERASで推奨する術後2.5kg以下の体重増加を達成できていない症例が半数存在した。夜間は体動も少なく安定した体重測定が可能であった。術前BSS体重値は、入院時体重計測値と良好な相関関係を示した($r^2 = 0.993$)。体重は、術後3病日までには術前値まで回復したが、その後も減少を続け、術後6病日には、術前体重の97%にまで減少し、サルコペニアへの進行が示唆された。患者は、手術直後から術翌日までは術前より多くの時間をベッド上で過ごし、日中離床回数も少なかった。この点でもERASが推奨する術当日2時間、術翌日6時間以上の離床は達成していなかった。さらに、術後2から4病日は、夜間ベッド上での体動が大きく、睡眠障害の存在も明らかとなった。入院中の呼吸数、心拍数は統計学的有意差のある変動を示さなかった。以上のように、ベッドセンサーシステムは、周術期患者の入院中生体情報を連続的に把握可能であることが確認できた。本研究結果は、第69回日本麻酔科学会総会と第25回日本医療ガス学会学術大会に一般演題として発表し、日本医療ガス学会においては最優秀演題に選ばれた。英語論文化し、European Journal of Anaesthesiology & Intensive Care (EJAIC)に投稿し、現在論文修正後の査読審査中である。

(3) 前向き単盲検ランダム化比較試験

研究期間内に、設定した120名でのランダム化比較試験を終了することができた。59名は正常二酸化炭素群、61名が高二酸化炭素群となった。主要評価項目である術翌日の握力変動率を測定できたのは、109名(91%)であった。他の副次評価項目も欠損値はあるものの両群の比較可能なデータ採取が完了した。ベッドセンサーによる測定は、30名において実施された。研究介入による有害事象は発生しなかった。新型コロナウイルス感染症の影響で、研究実施が困難な時期があり、データ採取終了が遅れたが、今後、計画通り、データ解析を実施し、国内外での学会発表および論文公表を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 2件）

1. 著者名 Ide Akira, Nozaki-Taguchi Natsuko, Sato Shin, Saito Kei, Sato Yasunori, Isono Shiroh	4. 巻 22
2. 論文標題 Rocuronium versus saline for effective facemask ventilation during anesthesia induction: a double-blinded randomized placebo-controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12871-022-01717-2	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 -

1. 著者名 Shinohara Ayako, Nozaki-Taguchi Natsuko, Yoshimura Akiko, Hasegawa Makoto, Saito Kei, Okazaki Junko, Kitamura Yuji, Sato Yasunori, Isono Shiroh	4. 巻 38
2. 論文標題 Hypercapnia versus normocapnia for emergence from desflurane anaesthesia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Anaesthesiology	6. 最初と最後の頁 1148 ~ 1157
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/eja.0000000000001574	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4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 孫慶淑、多羅尾健太郎、波照間友基、田口奈津子、磯野史朗
2. 発表標題 腹部手術患者の周術期体重変化：ベッド脚下ロードセルを用いた非接触、連続体重モニタリング
3. 学会等名 日本麻酔科学会第69回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口奈津子、孫慶淑、多羅尾健太郎、波照間友基、佐藤泰憲、磯野史朗
2. 発表標題 ベッド脚下に設置した荷重センサーを用いた非接触非拘束ベッドセンサーシステムによる腹部手術患者の術後体重変化、生活パターン変化の観察研究
3. 学会等名 第25回日本医療ガス学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 磯野史朗
2. 発表標題 体動情報を活用するこれからの睡眠呼吸障害研究
3. 学会等名 日本睡眠学会 第47回 定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 磯野史朗
2. 発表標題 非接触バイタルサインモニターによる呼吸状態評価 医療へのインパクト
3. 学会等名 第59回睡眠呼吸障害研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	田口 奈津子 (Taguchi Natsuko) (80282474)	千葉大学・大学院医学研究院・准教授 (12501)	
研究 分担者	佐藤 泰憲 (Sato Yasunori) (90536723)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授 (32612)	

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
---------	---------