

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 11 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791437

研究課題名(和文)フロートラックビジリオシステムによる肝切除術中モニタリングの有用性の検討

研究課題名(英文) Impact of an intraoperative monitoring of liver resection using FloTrac/Vigileo system

研究代表者

目黒 誠 (Meguro, Makoto)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：50448601

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ビジリオシステムで肝切除術中モニタリングすることで術後肝不全を予測できないかを検討した。上大静脈内酸素飽和度(ScvO₂)、stroke volume variation(SVV)などをビジリオシステムでモニタリングした。麻酔導入後1時間ほどの間のScvO₂、SVV平均値をBaselineと設定した。ScvO₂最低値とBaselineとの差をScvO₂と定義した。SVVの平均値をmean SVVと定義した。術後総ビリルビン値の最高値が3.0 mg/dL以上を呈したものを術後肝機能障害として検討したところ、カットオフ値はScvO₂が10.2%、mean SVVが13.4%であった。

研究成果の概要(英文)：We examined whether the data obtained by monitoring central venous oxygen saturation (ScvO₂) and/or stroke volume variation (SVV) during hepatectomy, as measured with the FloTrac/Vigileo system, can predict postoperative liver dysfunction. The cutoff values for ScvO₂ and mean SVV for predicting the highest postoperative T. Bil level to be 3.0 mg/dL or more with the highest sensitivity and specificity were found to be 10.2% and 13.6%, respectively. Our results suggest that ScvO₂ and mean SVV can predict postoperative liver dysfunction. When ScvO₂ and mean SVV exceed 10.2% and 13.6%, respectively, we advocate that adequate attention be paid to postoperative liver dysfunction, and that early intraoperative general circulatory management measures be implemented as needed.

研究分野：肝臓外科学、外科侵襲学

キーワード：FloTrac/Vigileo Liver resection prediction liver failure monitoring ScvO₂ stroke volume variation

1. 研究開始当初の背景

肝切除術における FloTrac/Vigileo システムでの術中モニタリングの有用性についての報告が全くない状況であった。

2. 研究の目的

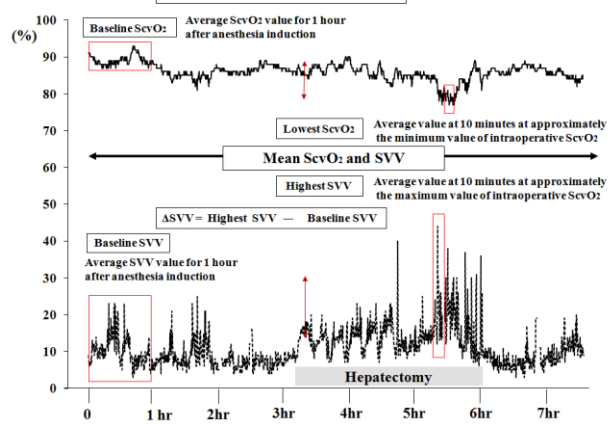
FloTrac/Vigileo システムで SVV 値や心拍出量、ScvO₂ 値などを術中にモニタリングして、従来の術中モニタリング法である中心静脈圧(CVP)管理と SVV 値管理との比較や、肝切除術中のストレスである Pringle maneuver による肝阻血や肝離断中の出血による貧血などによる残肝や全身への障害の程度を、ScvO₂ 値のモニタリングで予測できないかを検討することを目的とした。①実際の臨床における肝切除術中に FloTrac/Vigileo システムを用いたモニタリングを施行することが院内の IRB 認定を受けて可能になったので、②豚を用いた基礎実験と併せて検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 臨床における肝切除に対する術中モニタリング

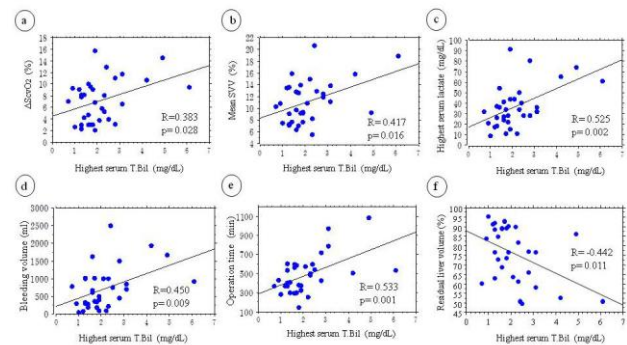
術中に FloTrac/Vigileo でモニタリングができた肝切除術症例 77 例を対象にした。肝切除後の病理組織学的検索で、背景肝が正常肝であった症例(NL)は 33 例で、慢性肝炎や肝硬変(CH+LC)を認めた症例は 44 例であった。全身麻酔導入後の手術開始直前に右内頸静脈からブリーセップカテーテルを上大静脈内に先端がくるように挿入され留置固定された。肝切除術では肝実質離断中には Pringle maneuver 法による肝血流クランプを施行した。全身麻酔導入後、肝切除前にバイタル指標の安定した 1 時間における FloTrac/Vigileo モニタリングで測定された ScvO₂ (%)、CO(L/min)を体表面積で換算した心係数(cardiac index=CI) (L/min/m²)、SVV の平均値をコントロール値(baseline)としてそれぞれ、baseline ScvO₂、baseline CI、baseline SVV とした。Baseline ScvO₂ 値と術中 ScvO₂ 最低値前後 10 分間の平均値(lowest ScvO₂)との差を ScvO₂ 低下度 (ΔScvO₂) とし、Baseline SVV 値と術中 SVV 最高値前後 10 分間の平均値(highest SVV)との差を SVV 上昇度 (ΔSVV) とし定義した。また、手術全体における ScvO₂ ならびに SVV の平均値をそれぞれ、mean ScvO₂ ならびに mean SVV と定義した(Figure 1)。NL 群 (n=33) における術中循環不全時の既存の指標である乳酸値の最高値ならびに新たな指標である ΔScvO₂ と術後血清中の aspartate aminotransferase(AST) 値、alanine aminotransferase(ALT) 値、prothrombin-international normalized ratio (PT-INR)値、total bilirubin(T.Bil)値の最高値ならびに albumin (ALB)値の最低値との間の相関関係を検討した。有意な相関が認められた項目に関して Interactive dot diagram で感度と特異度が最も高い cut off 値を解析した後 receiver operating characteristic (ROC) 解析を

Figure 1



行った。

Figure 2



(2) 豚を用いた Pringle maneuver 下肝切除+脱血モデルに対する術中モニタリング

4. 研究成果

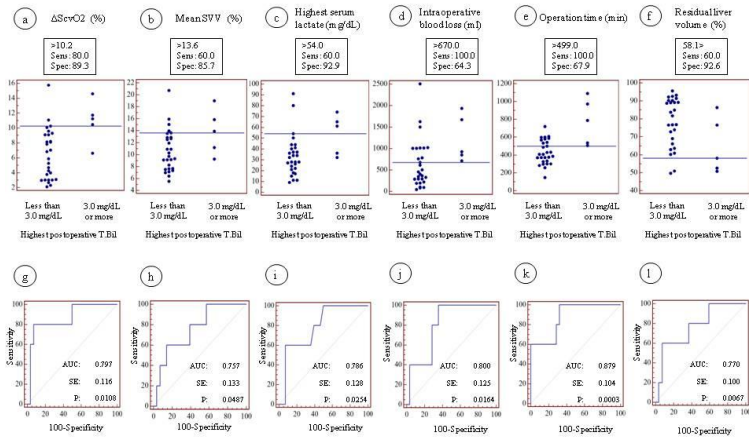
(1) 臨床における肝切除に対する術中モニタリング

術後 T. Bil 最高値と、6 項目(Δ ScvO₂, mean SVV, 術中乳酸最高値, 術中出血量, 手術時間, 残肝容積)において有意な相関関

Table 1 Characteristics of the 33 patients: comparison of highest postoperative serum T. Bil between the two groups with normal liver functions

	Highest postoperative serum T. Bil		p value
	Less than 3.0 mg/dL group (n=28)	3.0 mg/dL or more group (n=5)	
Age (years)	70.3 ± 9.7 (42-83)	61.2 ± 9.8 (48-71)	0.057
Gender, male/female	23 / 5	4 / 1	0.909
Diagnosis			
HCC / meta. / echinococcosis	6 / 20 / 2	2 / 3 / 0	0.595
Hr*			
0 / S / 1 / 2 / 3	4 / 9 / 7 / 8 / 0	0 / 0 / 0 / 4 / 1	0.016
Open laparotomy / Laparoscopic	24 / 4	5 / 0	0.367
Baseline†			
ScvO ₂ (%)‡	77.94 ± 9.32 (50.67-89.87)	82.55 ± 5.22 (76.61-88.35)	0.143
CI (L/min/m ²)§	2.53 ± 0.44 (1.93-3.89)	2.84 ± 0.20 (2.58-3.03)	0.255
SVV (%)	9.14 ± 2.03 (5.60-13.23)	10.40 ± 2.76 (8.27-15.16)	0.139
Mean			
ScvO ₂ (%)‡	78.80 ± 9.09 (50.42-89.32)	82.17 ± 5.72 (75.35-89.20)	0.147
CI (L/min/m ²)§	2.76 ± 0.61 (1.85-4.65)	2.97 ± 0.21 (2.68-3.22)	0.626
SVV (%)	10.64 ± 3.44 (5.50-20.70)	13.81 ± 3.82 (9.24-18.95)	0.047
Lowest ScvO ₂ (%)¶	71.42 ± 10.48 (42.50-87.20)	71.94 ± 5.18 (64.90-78.90)	0.524
Highest SVV (%)	17.59 ± 4.74 (8.59-27.98)	20.30 ± 3.49 (16.23-25.41)	0.130
ΔScvO ₂ (%)¶	6.42 ± 3.39 (2.10-15.73)	10.91 ± 2.87 (6.60-14.56)	0.044
ΔSVV (%)	8.44 ± 4.06 (1.01-18.12)	9.90 ± 4.07 (5.91-16.20)	0.330
Tumor size (cm)	4.9 ± 2.8 (1.2-13.0)	8.6 ± 6.2 (3.5-17.0)	0.074
Intraoperative blood loss (ml)	628.9 ± 560.2 (40-2,500)	1216.0 ± 546.2 (710-1,930)	0.049
Operation time (min)	431.7 ± 134.5 (145-718)	776.4 ± 258.3 (505-1,087)	0.019
Total pringle maneuver time (min)	75.9 ± 29.6 (28-168)	100.2 ± 83.3 (49-248)	0.553
Blood transfusion yes / no (%)			
RCC**	5 / 23 (21.7%)	1 / 4 (25.0%)	0.909
Highest lactate (mg/dL)**	33.5 ± 18.8 (9-91)	53.6 ± 18.6 (32-74)	0.023
Lowest intraoperative Hb (g/dL)††	10.14 ± 1.53 (7.3-14.0)	9.28 ± 0.77 (8.3-10.4)	0.343
Preoperative values			
Serum ALB (g/dL)†††	4.04 ± 0.35 (2.8-4.7)	3.82 ± 0.36 (3.3-4.1)	0.253
PT-INR††	1.043 ± 0.066 (0.94-1.21)	1.072 ± 0.141 (0.95-1.31)	0.761
Serum T. Bil (mg/dL)†††	0.64 ± 0.31 (0.2-1.1)	0.64 ± 0.40 (0.2-1.7)	0.992
ICG Rst (%)†††	8.97 ± 4.38 (2.9-18.7)	8.34 ± 4.73 (4.1-16.0)	0.793
Postoperative values			
Lowest serum ALB (g/dL)†††	2.60 ± 0.48 (1.3-3.3)	2.64 ± 0.30 (2.2-2.9)	0.793
Highest PT-INR††	1.409 ± 0.211 (1.04-2.07)	1.434 ± 0.153 (1.28-1.69)	0.761
Highest serum T. Bil (mg/dL)†††	1.74 ± 0.54 (0.7-2.8)	4.28 ± 1.27 (3.1-6.1)	0.002
Residual liver volume (%)†††	78.13 ± 13.66 (49.60-95.50)	64.82 ± 15.69 (50.77-86.21)	0.042

Figure 3



係が認められた(Figure 2)。

術後 T.Bil 最高値が 3.0mg/dL 以上群と未満群とに分けて検討すると、Table 1 のように前述の 6 項目において 3.0mg/dL 以上群で有意差を認めた。

Interactive dot diagram による解析で術後 T.Bil 値の最高値が 3.0mg/dL 以上となるときの $\Delta ScvO_2$ 、mean SVV、術中乳酸最高値、術中出血量、手術時間、残肝容積の感度と特異度が最も高くなる cut-off 値はそれぞれ、10.2% (感度は 80.0%、特異度は 89.3%) (Figure 3a)、13.6% (感度は 60.0%、特異度は 85.7%) (Figure 3b)、54.0 mg/dL (感度は 60.0%、特異度は 92.9%) (Fig. 3c)、670.0 ml (感度は 100%、特異度は 64.3%) (Fig. 3d)、499.0 min (感度は 100%、特異度は 67.9%) (Fig. 3e)、58.1% (感度は 60.0%、特異度は 92.6%) (Fig. 3f) であった。

ROC 解析では、術後 T.Bil 最高値が 3.0mg/dL 以上になることを予測する因子として、この 6 項目が有意なものとして抽出された(Figure 3k-l)。これらの 6 項目における多変量解析では、どの因子も独立因子

Table 2 Multivariate regression analysis of factors associated with postoperative hyperbilirubinemia (3.0 mg/dL or more)

	Odds ratio	95% confidence interval		p value
		Lower	Upper	
$\Delta ScvO_2$ * (%)†	1.296	0.662	2.043	0.223
Mean SVV (%)‡	2.317	0.452	1.105	0.128
Intraoperative blood loss (ml)	0.986	0.999	1.004	0.321
Operation time (min)	3.624	0.970	1.001	0.064
Highest lactate (mg/dL)§	1.860	0.814	1.038	0.173
Residual liver volume (%)	0.690	0.925	1.211	0.406

*ScvO₂= central venous oxygen saturation. † $\Delta ScvO_2$ = difference between baseline and lowest ScvO₂

‡SVV= stroke volume variation. §Highest lactate= highest intraoperative serum lactate

||Residual liver volume = (postoperative remnant liver volume × 100 / preoperative whole liver volume) evaluated by CT volumetry

としては抽出されなかった(Table 2)。

【結語】

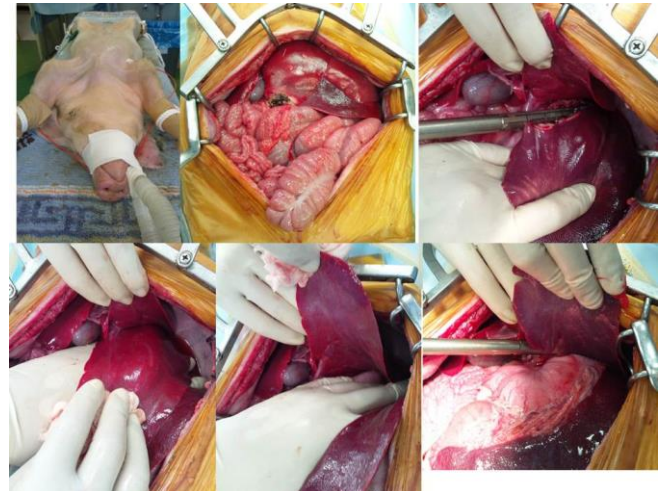
背景の肝臓が正常肝に対する肝切除では、術中乳酸最高値、 $\Delta ScvO_2$ 、mean SVV、術中乳酸最高値、術中出血量、手術時間、残肝容積は術後肝障害を予測できる可能性が示唆された。中でも ScvO₂ の術中モニタリングは

術中乳酸値よりも早期に変動することから、いち早く酸素需給バランスの崩れに気づくことが可能であった。 $\Delta ScvO_2$ が 10.2 %を、mean SVV が 13.6 %を上回るときには術後肝障害に十分に注意すべきと考えられ、術中全身循環管理における早期の対応策が必要と思われた。

(2) 豚を用いた Pringle maneuver 下肝切除+脱血モデルに対する術中モニタリング

図のように、20kg 雌性豚に気管内挿管をして全身麻酔下に肝切除を施行した。

Pringle maneuver 下に左内側葉と左外側葉を切除した。摘出肝重量は 170-200g であった。



肝左内側葉+左外側葉切除 Echelon Blue 45 x4

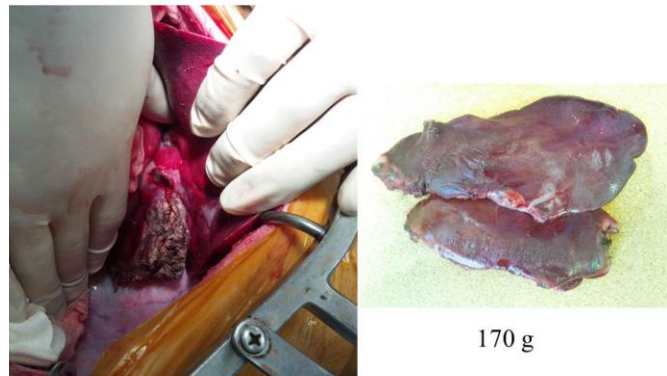
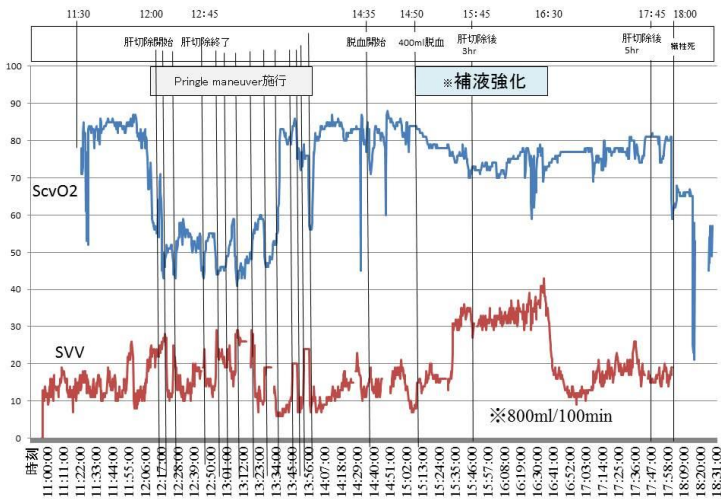


図 肝切除後の肝離断面





図 術中モニタリングの様子



※肝切除重量=170g

札幌医科大学 消化器・総合・乳腺・内分泌外科

図 プリンゲル下豚肝切除+脱血モデルにおける術中モニタリング結果

肝切除自体ではほとんど出血をせずに施行可能であったので、肝切除終了後に中心静脈ルートから 400ml の脱血を行い出血を想定した。その後、輸血をした群と無輸血（補液強化）群とでそれぞれ実験を行ったが、脱血した血液を輸血したときと外液補液したときとで循環動態に著変はなかった。肝十二指腸間膜阻血（プリンゲル）を施行すると human と違い、シャントが少ないためか、図のように ScvO₂ が著明に減少し、SVV も 20%後半にまですぐに上昇し血圧も 100 前後から 50-60 台に低下した。阻血と再灌流を肝切除終了後も引き続き 8 回繰り返した。プリンゲル終了後は循環は落ち着いた。その後、400ml 脱血したが、図のように、SVV が 30% 以上に上昇し、かつ ScvO₂ も 80% 台から 60% 台にまで減少した。800ml/100min で外液補液を強化したところ、SVV は 10% 台、ScvO₂ は 70% 後半にまで改善をみた。

【結語】

肝切除時にはプリンゲルを行うと、SVV が 20% 以上になっていた。肝静脈からのバックフローによる出血が抑制されたことでほとんど離断中に出血を認めなかったものと思

われた。脱血（仮想出血）させた後では、脱血終了後、20 分遅れて SVV が上昇したが、ScvO₂ が最初に徐々に低下し始め、7%ほど低下したところで、SVV が急激に 13%から 30%にまで上昇した。すなわち、ScvO₂ の低下度をみることで、循環動態の変化にいち早く察知できる可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 4 件）

1. Makoto Meguro, Toru Mizuguchi, Masaki Kawamoto et al. The highest intraoperative lactate level could predict postoperative infectious complications after hepatectomy, reflecting the Pringle maneuver especially in chronic liver disease. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 21: 489-498, 2014. 査読有 doi: 10.1002/jhbp.87.
2. Makoto Meguro, Toru Mizuguchi, Masaki Kawamoto et al. Continuous monitoring of central venous oxygen saturation predicts postoperative liver dysfunction after liver resection. Surgery 154: 351-362, 2013. 査読有 doi: 10.1016/j.surg.2013.04.039.

3. 目黒 誠、水口 徹、川本雅樹、他. ショック治療におけるイノベーション 臓器障害に対する低侵襲モニタリングの有用性. 侵襲と免疫 21(3): 126-131, 2012 査読有
4. 目黒 誠、水口 徹、川本雅樹、他. 肝切除術中 FloTrac/Vigileo モニタリングの有用性について 肝切除術後肝障害予測の可能性も含めて. 日本 Shock 学会雑誌 27(2): 36-41, 2012 査読有

〔学会発表〕（計 7 件）

1. 目黒 誠、水口 徹、川本雅樹、他. 肝切除術後合併症発症における術中乳酸最高値の影響について. 第 21 回外科侵襲とサイトカイン研究会 2014 年 12 月 13 日, 会場: 徳島大学 藤井節郎記念医科学センター.
2. 目黒 誠、水口 徹、川本雅樹、他. 肝切除後の肝機能障害予測における FloTrac/Vigileo™ system を用いた術中モニタ

リングの有用性について. 第 20 回外科侵襲とサイトカイン研究会 2013年12月14日, 伊香保温泉 森秋, 群馬.

3. Makoto Meguro, Toru Mizuguchi, Koichi Hirata, et al. Continuous monitoring of central venous oxygen saturation predicts postoperative liver dysfunction after liver resection. 8th Annual Academic Surgical Congress February 2013, New Orleans, USA.

4. 目黒 誠, 水口 徹、川本雅樹、他. 肝切除術中 FloTrac/Vigileo モニタリングによる術後肝障害予測について. 第 19 回外科侵襲とサイトカイン研究会 2012年12月8日, ホテルオークラ神戸 3階 「有明」 神戸.

5. 目黒 誠, 水口 徹、川本雅樹、他. 肝切除術中 FloTrac/Vigileo モニタリングの術後肝障害予測における有用性について. 第 10 回 日本消化器外科学会大会 2012年10月13日, 会場: 神戸国際展示場, 神戸.

6. 目黒 誠, 水口 徹、川本雅樹、他. 肝切除術後肝障害予測における術中 FloTrac/Vigileo モニタリングの有用性について. 第 27 回日本 Shock 学会総会 2012年5月11日, 会場: 砂防会館 (シェーンバッハ・サポー) 東京.

7. 目黒 誠, 水口 徹、川本雅樹、他. 肝切除術中出血多量時の対応と輸血判断におけるビジリオモニタリングの有用性の検証. 第 24 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2012年5月30日, 会場: 大阪国際会議場, 大阪.

[その他]

ホームページ等

<http://web.sapmed.ac.jp/surg1/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

目黒 誠 (Meguro Makoto)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号: 50448601

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: