

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 19 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462426

研究課題名(和文)食道癌手術における保護的一側肺換気による術後肺合併症および急性腎傷害予防の試み

研究課題名(英文) Effects of protective one-lung ventilation on respiratory and renal outcomes in patients undergoing esophagectomy

研究代表者

石川 晴士 (Ishikawa, Seiji)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60282737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：開胸開腹食道切除術を受ける患者を対象に、異なる一側肺換気の方法が術後の転帰に与える影響について調べた。胸腔鏡下手術を受けた患者を除き、ランダム化によって13人が従来型一側肺換気群に、18人が保護的一側肺換気群に分けられた。対象患者のうち、入院期間中の死亡はなかった。入院期間、集中治療室滞在日数、術後人工呼吸期間、術後に再挿管を要した頻度、術後急性腎障害の頻度について、群間差は認められなかった。術前から術後1日にかけて測定した腎障害バイオマーカーにも、有意な群間差はなかった。以上の結果から、開胸開腹食道切除術においては異なる一側肺換気の方法が転帰にもたらず影響は極めて小さいことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the effects of different one-lung ventilation (OLV) strategy on the outcome variables in patients undergoing esophagectomy. After randomization, 13 and 18 patients were allocated in conventional OLV group and protective OLV group, respectively. No outcome variables including mortality rate, duration of hospital stay, duration of intensive care unit stay, and need for reintubation was significantly different between the groups. No renal biomarkers was found to be different between the groups. The present study may suggest that the effects of protective OLV on the outcome variables are minimal in patients undergoing esophagectomy.

研究分野：麻酔学

キーワード：一側肺換気 保護的換気戦略 急性腎障害 食道切除術 食道癌 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

00年代後半の5年間で、開胸手術中の一側肺換気の様式が大きく変化した。1980年代以前は低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) を抑制する麻酔薬が主流であり、しかも気管支鏡が十分普及していなかったため、麻酔中の人工呼吸管理は低酸素血症対策を最重要視していた。そのため当時の一側肺換気では、換気側肺を8~12 ml/kg という大きな一回換気量で呼気終末陽圧 (PEEP) をかけずに換気していた。その後1990年代から今世紀にかけてセボフルランやデスフルランといったHPVを抑制しない揮発性麻酔薬が世界的に広く普及し、さらにダブルルーメンチューブの細いルーメンでも使用可能な細径の気管支鏡の普及によってチューブの位置異常の予防や是正が容易となったため、開胸手術中に低酸素血症に陥る頻度は著しく減少した。

低酸素血症にかわり克服すべき問題として注目されたのが、開胸術後急性肺傷害である。開胸術後急性肺傷害の発生頻度は肺全摘術後で4~7%、肺葉切除術後で1~7%であり、重症例ではARDSと類似の病理組織学的変化を示し、同様の臨床経過をたどる。また、本病態がARDSまで進展した場合の死亡率は72%ときわめて高い。開胸術後急性肺傷害の原因は明らかではないが、輸液過剰、肺毛細管圧の変化、右室機能不全、サイトカインなどとならんで一側肺換気も重要な要因の一つとして考えられている。Lickerらは長時間にわたる手術および一側肺換気、一側肺換気中の高いプラトー圧などが肺切除後の急性肺傷害への進展と関連があることを示している。

そして00年代末から10年代初めにかけて、開胸術後急性肺傷害を予防するための呼吸管理戦略として、従来の高い一回換気量(8~12 ml/kg)による間欠的陽圧換気の代わりに、高いPEEP(5~10 cmH₂O)と低い一回換気量(4~6 ml/kg)、低い吸入酸素濃度やリクルートメント手技などを組み合わせて肺に対して保護的な人工換気(保護的一側肺換気)を行なうべきであるという考え方が、欧米を中心として急速に広がるようになった。特にここ数年では、保護的一側肺換気によって開胸術後急性肺傷害などの呼吸器合併症の頻度が低下し、開胸手術を受けた患者の転帰が改善されたことが示されており、保護的一側肺換気への移行はますます加速しているように見受けられる。

こういった一側肺換気の変遷とは別に、研究開始時の直近5年間では開胸手術中の人工換気が肺以外の臓器に与える影響が注目され始めつつある。臨床的に最もよく調べられているのが脳で、一側肺換気中の低い脳酸素飽和度が術後の認知機能の低下を含め、複数の臓器に影響を与えることが肺切除術患者において示されている。動物実験において

は、長時間の片肺の虚脱が肝臓と回腸における組織の傷害とアポトーシスをもたらすことが明らかにされた。また、本研究の研究代表者(石川)は肺切除術後の急性腎傷害の頻度やリスク因子、転帰への影響を明らかにした。術後腎機能障害の一部では全身の著しい炎症反応を伴うこと、保護的一側肺換気では炎症反応を抑えることから、保護的一側肺換気を行なうことで術後腎機能につながる病態を改善させることが期待されている。

以上の臨床研究で得られた知見はほとんど全てが肺切除術患者において得られたものであり、食道手術でも同様に保護的一側肺換気が術後肺合併症の頻度を低下させ、患者の転帰を改善させるかどうかは明らかではない。異なる人工換気戦略が肺以外の臓器に与える影響も、食道手術においては不明なままである。食道手術は開胸と開腹の両方が必要であり侵襲が高いこと、そして著しい高サイトカイン血症を伴うことから、肺切除術でのデータがそのまま当てはまらない可能性があり、食道手術におけるデータの必要性はきわめて高いように感じられる。

2. 研究の目的

「開胸開腹食道手術中に保護的一側肺換気を行なうことにより、炎症反応の抑制を介して術後肺合併症および腎機能低下の発生および転帰の悪化を防ぐ」という仮説を検証することを目的とする。すなわち、患者を一側肺換気の方法によって従来型一側肺換気を受ける群(以下、従来型一側肺換気群)と保護的一側肺換気を受ける群(以下、保護的一側肺換気群)に分け、主要評価項目として術後肺合併症および急性腎傷害の発生率、術後人工呼吸期間、集中治療部滞在期間、入院中の死亡率、入院期間の比較を行なう。急性腎傷害の診断基準としては、RIFLE分類を用いる。また、RIFLE分類の基準に満たないような潜在的な腎機能低下を捉えるために、尿中 Interleukin-6、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、シタチンC、肝臓型脂肪酸結合タンパク、N-アセチル-D-グルコサミニダーゼなどの血清クレアチニンよりも鋭敏なバイオマーカーを測定し、一側肺換気方法の間で比較を行なう。さらに副次的項目として、一側肺換気中の動脈血液ガスを一側肺換気方法の間で比較する。

3. 研究の方法

(1) 対象患者と群分け

東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会に本研究の審査を申請し、承認を得る。食道癌のために開胸開腹食道切除術が予定され、手術中の呼吸管理のために一側肺換気が必要な患者を対象とする。胸腔鏡下手術は対象に含めない。慢性腎機能障害 (eGFR<60

ml/min/1.73 m²)、間質性肺炎、慢性肺気腫(一秒率<60%)、すでに気管切開されている患者は除外する。手術前日までに文書で研究参加の同意を得られた患者を研究にエントリーする。

(2)麻酔・人工換気・モニタリングの方法

本研究では、人工換気法以外の麻酔管理と手術は当院の通常のやり方で行なう。まず、手術室入室後に第6/7または第7/8胸椎間から硬膜外カテーテルを挿入する。手術終了時までは硬膜外カテーテルからの投薬は行わず、術後は0.3%ロピバカインおよびフェンタニルを投与し鎮痛を図る。プロポフォール0.2 mg/kg 静注で全身麻酔を導入し、ロクロニウム0.6 mg/kg 静注で筋弛緩が得られたらダブルルーメンチューブを挿管する。BISモニターで麻酔深度をモニタリングしつつ、セボフルラン1~2.5%で麻酔を維持する。両肺換気の間は吸入酸素濃度40%、一回換気量8 ml/kg、PEEP 5cmH₂Oで持続的陽圧換気を行なう。左橈骨動脈に20Gカテーテルを留置し、観血的動脈圧測定を行なう。

手術開始後、開胸直前に一側肺換気を開始するが、その直前に患者を無作為に従来型一側肺換気群と保護的一側肺換気群の2群に分ける。従来型一側肺換気群では伝統的な一側肺換気の方法に従って一回換気量10 ml/kgで間欠的陽圧換気を行なう。呼気終末陽圧(PEEP)は用いない。Paco₂が正常値(概ね40 mmHg)となるように換気回数を調節する。Spo₂は90%、Pao₂は60 mmHgを下限とし、これを下回る場合は非換気側肺への持続気道陽圧(CPAP)、高頻度ジェット換気(HFJV)、換気側肺へのPEEPなどを行なう。一方、保護的一側肺換気群では最高気道内圧を35 cmH₂O以下、プラトー気道内圧を25 cmH₂O以下に抑えるために、一回換気量を6 ml/kgに維持する。また、換気側肺に5 cmH₂OのPEEPをルーチンで付加する。Paco₂が50~70 mmHg程度の高二酸化炭素血症は容認し、換気回数は12回/分に保つ。両群において一側肺換気中の吸入酸素濃度は80%とする。

(3)周術期のエンドポイント

主要評価項目として術後肺合併症(呼吸器感染、呼吸不全、気管支痙攣、無気肺、胸水、誤嚥性肺炎)および急性腎傷害の発生率、術後人工呼吸期間、集中治療部滞在期間、入院中の死亡率、入院期間の比較を行なう。急性腎傷害の診断基準としては、RIFLE分類を用いる。また、腎機能の低下がRIFLE分類の基準に満たない場合を考慮し、尿中Interleukin-6、尿中および血中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、血中シスタチンC、尿中肝臓型脂肪酸結合タンパク、尿中N-アセチル-D-グルコサミニダーゼといった潜在的な腎機能障害を捉える上で血清クレアチニンよりも鋭敏なバイオマーカーを術前および術後3日間にわた

って測定し、群間で比較を行なう。

4. 研究成果

開胸開腹食道切除術を受けた患者のうち、ランダム化によって13人が従来型一側肺換気群に、18人が保護的一側肺換気群に分けられた。両群とも、一側肺換気中に低酸素血症を呈した患者はいなかった。

対象患者のうち、入院期間中の死亡はなかった。入院期間、集中治療室滞在日数、術後人工呼吸期間、術後に再挿管を要した頻度、術後急性腎障害の頻度について、群間差は認められなかった。腎障害バイオマーカーとして手術前から手術翌日にかけて経時的に尿中N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ、血中シスタチンC、血清および尿中NGAL、尿中肝臓型脂肪酸結合タンパクを測定したが、いずれについても群間に有意差はなかった。一側肺換気中の動脈血液ガスは、保護的一側肺換気群で一側肺換気中のPaco₂が有意に高く、pHは有意に低かった。Pao₂に関してはいずれの時期においても群間差は認められなかった。

以上の結果から、開胸開腹食道切除術においては異なる一側肺換気の方法が転帰にもたらす影響は、あったとしても小さいことが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計27件)

石川晴土. 肺動脈カテーテルによる肺動脈穿破. LiSA 2016; 23: 122-6. 査読無

Ishibashi T, Ishikawa S, Suzuki A, Miyawaki Y, Kawano T, Makita T. Successful anesthesia management for 2-stage surgical procedure of a refractory tracheogastric tube fistula after esophagectomy. A A Case Rep 2016; 6: 84-7. 査読有

Tomozawa A, Ishikawa S, Shiota N, Cholvisudhi P, Makita K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. Can J Anesth 2015; 62: 753-761. 査読有

石川晴土. 開胸手術の呼吸管理を再考する. ~一側肺換気は必須か~ 日本臨床麻酔学会誌 2015; 35: 351-6. 査読無

山本雄大、石川晴土. 術中、モニター心電図でST変化を認めた. LiSA 2015; 22: 384-6. 査読無

石川晴土. 片肺換気にならず患側肺が膨らんでしまう. LiSA 2015; 22: 388-90. 査読無

小柳哲男、遠山悟史、石川晴土. まずはCSEAをしっかりと. 全身麻酔は迅速導入で.

LiSA 2015; 22: 738-42. 査読無
石川晴土. 周術期急性腎傷害に関する最近の話題. 臨床麻酔 2015; 39: 1095-103. 査読無
石川晴土. 合併症とは: 患者に納得して麻酔を受けてもらいたい. LiSA 2015; 22: 1088-91. 査読無
Ishikawa S, Griesdale DE, Lohser J. Acute kidney injury within 72 hours after lung transplantation: incidence and perioperative risk factors. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014; 28: 943-7. 査読有
石川晴土. 周術期腎障害と予防法. 臨床麻酔第 38 巻臨時増刊号 2014; 38: 283-294. 査読無
石川晴土. 低侵襲化する呼吸器手術とその周術期管理. LiSA 2014; 21: 421. 査読無
石川晴土. 開胸手術中の呼吸管理: 一側肺換気よりも「低侵襲」と考えられる選択肢について. LiSA 2014; 21: 434-8. 査読無
石川晴土. 抜管の条件 - 肺切除術後患者の評価 - 臨床麻酔 2014; 38: 881-890. 査読無
Kawagoe I, Inada E, Ishikawa S, Matsunaga T, Takamochi K, Oh S, Suzuki K. Perioperative management of carinal pneumonectomy: a retrospective review of 13 patients. J Anesth 2015; 29: 446-9. 査読有
石川晴土. 肺内で換気血流比はどのように分布しているか. LiSA 2014; 21: 1032-3. 査読無
石川晴土. 尿量が循環血液量の指標とまらない状態とは. LiSA 2014; 21: 1046-7. 査読無
Griesdale D, Ishikawa S, Lohser J. About predictors of acute kidney injury after lung resection. Reply. Anesth Analg 2013; 116: 505-6. 査読有
伊藤裕之, 石川晴土, 榎田浩史. 輸液反応性と動的指標に関する最近の知見. 臨床麻酔 2013; 37: 201-6. 査読無
大塚美弥子, 山本寛人, 石川晴土, 中沢弘一, 榎田浩史. 抜管時に下腹部の著明な膨満と平坦化を繰り返した 1 例. 臨床麻酔 2013; 37: 229-30. 査読有
① 石川晴土. 安全な麻酔のためのモニター指針、換気のチェック: 五感、モニター、アラームを駆使して致命的な合併症を防げ. LiSA 2013; 20: 338-42. 査読無
② 石川晴土. 周術期の急性腎傷害はスタチンで予防できるか. LiSA 2013; 20: 513. 査読無
③ 石川晴土. ドレーゲル: SmartCare®. 人工呼吸 2013; 30: 15-21. 査読無
④ 倉田二郎, 張 碩, 孫 忠良, 戚 鈺, 范 惟, 伊藤裕之, 吉松 薫, 橋本真紀子, 野口亜樹子, 竹本 彩, 鈴木真弓, 片平 舞, 秋吉美緒,

鈴木邦夫, 塩田修玄, 江花 泉, 大塚美弥子, 山本寛人, 田中園美, 鈴木亜樹子, 大谷良江, 池田衣里, 伯水崇史, 石橋智子, 小日向浩行, 今泉義虎, 山本 衛, 里元麻衣子, 舛田昭夫, 田中直文, 石川晴土, 内田篤治郎, 中沢弘一, 榎田浩史. MRI でわかる麻酔と痛み. 臨床麻酔 2013; 37: 801-6. 査読無
⑤ 石川晴土. 開胸手術の麻酔: 最近 5 年間の進歩. LiSA 別冊 '13 2013; 20: 10-8. 査読無
⑥ 石川晴土. 腎機能を悪化させる薬物. LiSA 2013; 20: 974-8. 査読無
⑦ 石川晴土. 非換気側肺への酸素投与方法 (IPAP) のやり方をご説明します. LiSA 2013; 20: 1149. 査読無

〔学会発表〕(計 8 件)

東平哲之, 石川晴土, 塩田修玄, 深川亜梨紗, 榎田浩史. 肝臓切除術後のわずかな血清クレアチニン値の上昇と転帰との関係. (社)日本麻酔科学会第 62 回学術集会、神戸国際展示場(兵庫県・神戸市) 2015 年 5 月 28 日

田中愛美, 山本雄大, 塩田修玄, 伊藤裕之, 遠山悟史, 石川晴土. 麻酔導入後の経食道心エコーで乳頭状線維弾性腫を認め、術式変更を要した冠動脈バイパス術の 1 例. 日本心臓血管麻酔学会 第 20 回学術大会、アクロス福岡(福岡県・福岡市) 2015 年 10 月 9 日

田中愛美, 石川晴土, 牧野 史, 友澤亜梨紗, 塩田修玄, 榎田浩史. 肝臓切除術後の急性腎傷害が退院後の腎機能に与える影響に関する検討. (社)日本麻酔科学会第 61 回学術集会、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) 2014 年 5 月 16 日

伊藤篤史, 石川晴土, 榎田浩史. 心嚢内腫瘍により右室流出路狭窄をきたした症例の麻酔経験. (社)日本麻酔科学会関東甲信越・東京支部第 54 回合同学術集会、京王プラザホテル(東京都・新宿区) 2014 年 8 月 30 日

伊藤雄介, 山本雄大, 遠山悟史, 石川晴土, 倉田二郎, 榎田浩史. 緊急小腸切除術の麻酔導入時に心停止となった際、経食道心エコーにて、右房内巨大血栓を認めた一例. 日本心臓血管麻酔学会 第 19 回学術大会、ホテル阪急エキスポパーク(大阪府・吹田市) 2014 年 9 月 20 日

Tanaka M, Ishikawa S, Maruyama F, Tomozawa A, Shiota N, Makita K. Does postoperative acute kidney injury after liver resection surgery worsen outcomes after hospital discharge? Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, New Orleans (USA), October 13, 2014.

友澤亜梨紗, 石川晴土, 塩田修玄, Phantila Cholvisudhi, 榎田浩史. 肝臓切除術症例における術後急性腎傷害 (acute kidney injury: AKI) 発症のリスク因子に関

する検討。(社)日本麻酔科学会第60回学術集会、札幌プリンスホテル(北海道・札幌市) 2013年5月24日

Shiota N, Ishikawa S, Tomozawa A, Cholvisudhi P, Makita K. Perioperative risk factors of acute kidney injury after liver resection surgery under sevoflurane anesthesia. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, San Francisco (USA), October 14, 2013.

〔図書〕(計3件)

石川晴士、羽深鎌一郎. 肺動静脈瘻. In: まれな疾患の麻酔 A to Z. 高崎真弓ら編. 文光堂、東京、2015年、pp 98-99.

石川晴士. 第20章 術式別麻酔ポイント、16. 気管形成術. 稲田英一ら・編、麻酔科研修ノート 改訂第2版、診断と治療社、2014年、pp 543-545.

山本雄大、石川晴士. 症例検討 5. 肝硬変合併患者の肝切除術. 松永明・編、症例で学ぶ周術期の輸液管理、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2014年、pp 60-66.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://memorandumanesth.web.fc2.com/>
<http://thoracicanesthesia.web.fc2.com/>
<http://anesthesiamemorandum.web.fc2.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 晴士 (ISHIKAWA, Seiji)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60282737

(2) 研究分担者 なし
()

研究者番号：

(3) 連携研究者 なし
()

研究者番号：