

20030207

平成15年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

高齢者手術の安全性の向上及び 術後合併症の予防に関する研究

(H14 - 長寿 - 015)

平成15年度

総括・分担研究報告書

平成 16 (2004) 年 3 月

主任研究者 深田 伸二

国立長寿医療センター

目 次

I. 総括研究報告

高齢者手術の安全性の向上及び術後合併症の予防に関する研究 ……………1

深田 伸二

II. 分担研究報告

1. 高齢者における食道癌根治術周術期の肺内サイトカイン動態から見た
食道癌根治術周術期サイトカイン動態からみた術後合併症発症予測と
real time PCRを用いた術後菌血症早期診断法の開発……………10

北川 雄光

2. 高齢者 周術期呼吸管理

－感染対策ならびにEBMに基づくガイドライン－……………14

真弓 俊彦

3. 高齢者整形外科手術後の深部静脈血栓症

および肺血栓症予防に関する臨床研究……………18

瀬川 郁夫

4. カテーテル検査・手術後の下肢深部静脈血栓症および

肺塞栓症予防法の策定……………22

錦見 尚道

5. 高齢者肝切除後肝不全の予防に関する研究……………24

新井 利幸

6. 高齢手術患者における老年医学的総合評価法を用いた

術後せん妄に関する研究…………… 28

安井 章裕

7. 遺伝子、蛋白解析による高齢者術後合併症危険予測の可能性の研究…………… 30

磯部 健一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………33

IV. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢者手術の安全性の向上及び術後合併症の予防に関する研究

主任研究者 深田伸二 国立長寿医療センター 手術・集中医療部手術室 医長

研究要旨

高齢者手術の安全性の向上のためには、その手術予後の判定結果から手術適応を厳格に決定するとともに、現在頻発している術後合併症の今後の予防を図ることが必要となってくる。現在高齢者によくみられる術後合併症としては、呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、肝不全、術後せん妄などが挙げられる。本研究では関連する臨床系・基礎系各科からなる研究班を結成し、それら研究成果をふまえ高齢者術後合併症の予防をめざすものである。すなわち、重症化しやすく生命予後を左右する呼吸器合併症に対しては、その早期診断と予防に関して外科および麻酔専門医により検討され、近年、話題となっている深部静脈血栓症・肺動脈塞栓症に対しては、発症前予測と新しい予防法に関して循環器と血管外科専門医により検討された。さらに肝切除後肝不全と高齢者に特有な術後せん妄に関しても各エキスパートにより検討された。今年度までに、術後呼吸器合併症に関しては Micro-probing 法で採取される気道上皮被覆液および血液中サイトカイン動態から見た術後合併症早期診断法と real time PCR を用いる術後菌血症早期診断の有用性、プロバイオティクスの周術期投与による腸内細菌叢 modification による術後呼吸器合併症の軽減などが検討された。深部静脈血栓症及び肺塞栓症に関しては「深部静脈血栓症・肺塞栓症予防のためのプロトコール」の作成とそれに基づくハイリスク群の予後が検討され、従来の圧迫ソックス、低分子ヘパリン、間歇的陽圧マッサージ法に加えて、低用量アスピリンによる発症予防の研究が進行中である。術後せん妄は 80 歳以上 454 例の retrospective な検討の後、老年医学的総合評価法を用いる prospective な研究が 79 例に行われ、さらに詳細な心理学的検討が prospective に 64 例に行われた。高齢者術後肝不全に関しては肝臓外科からは胆管細胞中の MRP2 蛋白と Kupffer 細胞中の IL-10 が研究され、それに関連して手術ストレスによる肝細胞ミトコンドリア DNA の deletion に関する基礎研究と虚血再環流による ER ストレスの応答遺伝子に関する基礎研究も行われた。3 年度はこれらの実績をもとにさらなる症例集積を進め、高齢者における術後合併症の予防・早期発見方法の予防指針の作成を目標としたい。なお、各合併症の定義や程度の評価基準を客観的に行うため、本研究班では従来までの分類に新たに工夫し、「高齢者術後合併症 Grade 分類」を作成したが、今後、本 Grade 分類の有用性を広く発表してゆく予定である。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

錦見尚道 名古屋大学医学部脈管外科 講師

北川雄光 慶応義塾大学医学部 外科 助手

磯部健一 国立長寿医療センター 老化機構研究部 部長
瀬川郁夫 岩手医科大学内科学第二 講師
真弓俊彦 名古屋大学医学部 集中治療部 講師
新井利幸 名古屋大学医学部 器官調節外科 助手
安井章裕 愛知県済生会病院 外科 外科部長

研究協力者・所属施設

鈴木正彦 大垣市民病院 外科医師
柴田佳久 豊橋市民病院 外科医長
米山文彦 名古屋第一赤十字病院 外科医長
坂本英至 名古屋第二赤十字病院 外科医長

A. 研究目的

高齢者手術の安全性の向上のためには、厳格な手術適応の決定、低侵襲の手術法の開発、さらに高齢者に頻発する特有の術後合併症の予防が必要である。高齢者の術後合併症として重要なものは、誤嚥性肺炎などの呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症などの循環器合併症、術後肝不全、術後せん妄などの精神障害などが挙げられる。これらに対して、術前の予測、発症早期の対応などを研究することが急務である。さらに臨床面からのアプローチに加えて、手術ストレスに対する防御能に関わる遺伝子の検索など基礎的な研究も加えることにより、テイラード・メディスンに基づく高齢者術後合併症発生予測の可能性も探っていきたい。以上の事柄を踏まえて、内科、外科さらに基礎医学を総合的に検討し、高齢者術後合併症に対する術前評価と予防に関する指針をつくり、今後の高齢者手術の安全性を向上させることを目的とする。このことはまた、高齢者ハイリスク症例における手術適応の拡大への一助にもなると考えられ、さらに、術後合併症による

治療費の増加、入院期間の長期化による医療費の増加、退院後のADL低下による介護医療費の増加などの社会的医療費の軽減にも役立つと考える。

B. 研究方法

初年度における80歳以上の全身麻酔下腹部手術(461症例)のretrospectiveな検討により、術後呼吸器合併症、術後せん妄と深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防・早期発見の高齢者における重要性が確認された。そこで、重症化しやすく生命予後に直接関係する呼吸器合併症に対しては、その早期診断と予防に関して外科的、麻酔科の見地から、肺動脈塞栓症・深部静脈血栓症に対しては、循環器内科的、血管外科的見地から、術後せん妄と肝不全に関しても多方面から検討することとした。初年度の準備研究を経て、今年度は以下のごとく研究を行った。

術後呼吸器合併症に対しては、外科的に術期の血中サイトカイン動態から見た術後合併症早期診断法として、術後血清HMGB-1の経時的変化と臨床的意義を検討し、さらに

術後菌血症早期診断法として、多菌種同時検出を目的とした real time PCR 法の開発を行った（北川）。また麻酔科的には、高齢者の感染性合併症では術中術後の腸内細菌叢の変化がその一因と考えられるため、プロバイオティクスの周術期投与による効果を検討した。すなわち術翌日から乳酸菌、ビフィズス菌、オリゴ糖の経腸投与を行い、周術期の感染性合併症の減少効果や入院期間を非投与群と比較した（真弓）。

深部静脈血栓症・肺塞栓症に関して、血管外科的に初年度の本研究で、「下肢深部静脈血栓症・肺塞栓予防のためのプロトコール」を作成し、手術や血管内操作を伴う処置で入院する全患者を対象として運用を開始した。今年度は危険因子を評価し予防方針を立てた患者 457 例の評価票を解析した（錦見）。循環器内科的には無症候性も含めた肺塞栓症の発生頻度を明らかにするため、整形外科手術後の深部静脈血栓症と無症候性および顕性肺塞栓症の発症頻度を肺血流シンチグラムなどを用いて調査した。さらに新しい予防法として、低用量アスピリンがその発症の予防に効果があるか否かを投与群と非投与群で無作為割付にて検討した（瀬川）。

術後肝不全に関しては、外科的に高齢者胆道癌肝切除後の高ビリルビン血症のメカニズムを明らかにするため、肝細胞内のビリルビンの排泄に必要不可欠な MRP2 蛋白の発現を、胆道癌肝切除例の開腹時生検材料を用いて評価した。さらに閉塞性黄疸時の感染免疫能の低下のメカニズムを明らかにするため、マウス閉塞性黄疸モデルにおけるサイトカイン産生性の検討も行った（新井）。また、酸化ストレス、虚血ストレスに最も影響

を受けるミトコンドリアの遺伝子の老化による変化と、血流遮断による細胞内の ER ストレスに関する基礎的研究をマウスを用いて行った（磯部）。

術後せん妄に関しては、75 歳以上の高齢者全身麻酔腹部手術例 79 例を集計し、高齢者術後せん妄発症 16 例と非発症 63 例について 257 項目について prospective に検討し、また 80 歳以上の 64 例について prospective に各種心理テストとせん妄係数について検討し、せん妄発症 6 例と非発症 32 例について重回帰分析を行った（安井）。

（倫理面への配慮）

主任研究者及び分担研究者・北川、錦見、新井、安井の研究では検査は非侵襲性で、手術なども日常診療で施行されているものであり、患者さんに直接の不利益や危険性を伴うものではないが、それぞれに十分に説明をし、インフォームドコンセントを得ている。さらに検査結果についてはその都度患者さんに詳細を説明し、データの公表についてはプライバシーに十分配慮している。分担研究者・磯部は、施設の動物実験施設に関する指針に沿った実験計画を提出し、承認を得ている。分担研究者・瀬川は低容量アスピリンによる肺塞栓症の予防について倫理委員会に査問し、承認を得ている。分担研究者・真弓もグルタミン経口投与に関して倫理委員会に査問し、承認を得ている。

C. 研究結果

初年度における 80 歳以上の全身麻酔下腹部手術患者（461 症例）の retrospective な検討では、術後合併症が 48% に発症し、その内訳は術後せん妄（23%）、呼吸合併症（8%）

の順であり、特に呼吸器合併症では 1/3 が入院死亡した。血栓・塞栓性病変は 2%に合併した。高齢者では合併症を起こすと入院期間が有意に延長し、退院後も「寝たきり」など ADL が著しく低下したものを 10 例 (2%) に認め、改めて本研究の重要性が再確認された。

今年度の研究結果は以下のごとくである。

術後呼吸器合併症に対して、血中サイトカインの 1 種である HMGB-1 が手術侵襲に伴う臓器障害の進展に関与している可能性が示された。術前の血清 HMGB-1 高値の症例で、合併症発生を高頻度に認め、血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が術後合併症発症の予測、重症度の指標になりうるものと期待された。さらに real time PCR 法を用いた術後菌血症早期診断法として、血液検体から 25 菌種を同時にスクリーニングするシステムを開発した。検査室環境の操作において偽陽性の原因となるような contamination は認めなかったため、今後、従来の方法との感受性比較試験を施行し、高齢者術後肺合併症の早期診断の可能性を検討する (北川)。また消化器外科手術において乳酸菌などのプロバイオティクス投与による「腸内細菌叢 modification」により、良性の腸内細菌が優位に増加し、Candida や Pseudomonas などの有害な細菌は優位に減少した。さらに術後呼吸器合併症などの感染性合併症は非投与群では 52.2%に生じたのに対し、投与群では 19.0%にしか生じず、プロバイオティクスを周術期に投与することによる、入院期間の減少や感染性合併症の減少が示唆された (真弓)。

深部静脈血栓症・肺塞栓症に対しては、「深

部静脈血栓症・肺塞栓症予防のためのプロトコール」による評価とそれに基づくハイリスク群の予後を検討した。457 例中 65 歳以上は 43.3%であった。プロトコールによる評価を受けることで初めて明らかになった凝固制御因子 (Protein C, Protein S) 欠乏症患者が 5 例あった。このうち 4 名には明らかな血栓症の既往が無く、今回の評価で初めて発見されたわけであり、プロトコールの有用性が明らかにされた (錦見)。また、低用量アスピリンによる発症予防の研究では、87 例が登録され、アスピリン投与群 43 例と非投与群 44 例に無作為に割り付けられた。非投与群では下肢深部静脈血栓症が 10 例(22.8%)に、無症候性肺塞栓症が 3 例(6.8%)に認められた。一方投与群では、下肢深部静脈血栓症が 2 例、肺血栓塞栓症が 1 例に認められ、発症率が低い傾向が認められた。アスピリン投与によると思われる有害事象は 1 件も見られなかった (瀬川)。

術後肝不全に対しては基礎的研究より、手術ストレスに最も影響を受ける肝ミトコンドリア DNA の deletion が老化に伴い上昇し、ER ストレスによる蛋白合成のシャットオフからの回避に働く GADD34 の発現が年齢とともに低下する傾向を示し、高齢者術後肝庇護の重要性が示された (磯部)。また、胆汁排泄蛋白 MRP2 の発現障害が肝不全発症に関与し、高齢者ほど肝 MRP2 蛋白の発現が低下すること、そして黄疸時の感染抵抗性低下には Kupffer 細胞の産生する IL-10 が関与し、高濃度ビリルビン血症では好中球の大腸菌殺菌力が抑制されることが示された (新井)。

術後せん妄に対しては、75 歳以上の高齢

者全身麻酔腹部手術例 79 例を prospective に検討した結果、「痴呆」などの術前状態、

「1 週間後手放し歩行可能」などの術後の ADL と有意に相関した。しかし、80 歳以上で各種心理テストとせん妄係数について検討した結果では、「STAI」などの不安の状態を含めて、個人の性格とは相関はみられなかった（安井）。

D. 考察

高齢者手術の安全性の向上のためには、術後合併症をいかに予測し未然に防ぐか、また、その発症前段階や初期段階でそれらをどのようにその危険を察知、評価し対応することができるかが必須である。初年度の 80 歳以上の全身麻酔患者 461 症例の retrospective な検討の結果、本研究で取り組んでいる術後合併症の発生頻度を低下させ、また、発症早期の対応でその重症化を防ぐことができれば、高齢者手術をより安全なものにする事が可能となることが再確認された。

術後呼吸器合併症については、北川により高齢者術後呼吸器感染症の発症早期診断法と術後菌血症早期診断法に関する研究が行なわれた。初年度の非侵襲的な肺胞気管支系の炎症診断法である Micro-probing 法による ELF 採取と各種サイトカインの測定に引き続き、今年度は血中サイトカインの検討も行われた。そこではサイトカインのうちの HMGB-1 に注目し、血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が高齢者における術後肺障害、肺炎発症の予測、重症度の指標になりうる可能性が示され、この後期メディエーターである HMGB-1 を中和ないし除去することにより、SIRS から多臓器不全への進展

を防ぐことができる可能性が示唆された。現在開発中の real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステムを併用することにより、高齢者術後肺合併症をより早期に診断し、より早期から治療を開始することができ、予後改善が期待できると考えられた。さらに、高齢者周術期には腸内細菌叢が変化し、これらが肺炎などの起因菌になることが多いため、真弓による術直後からの乳酸菌などのプロバイオティクスの投与によって術後の糞便中の有害細菌の増加を有意に抑制し、腸内細菌叢を正常に保つ試みなどの高齢者周術期呼吸管理・感染対策を加えることにより高齢者術後呼吸器合併症の予防、発症低下および入院期間の減少が期待できると考えられた。

下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症については、エコノミークラス症候群の名称で深部静脈血栓症・肺塞栓症がマスコミを通じて広く知られるようになったため、その対策を行う機運が高まってきている。欧米人に比較して日本人は、下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症の発症は低率と考えられていたが、症状がないために今まで診断されていなかった可能性があった。瀬川の研究により、高齢日本人整形外科手術後には、無症状ではあるが高率に下肢深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症が発症していることが明らかにされた。肺血栓塞栓症は症状が出現すると、致死的になることが多く、無症候の肺血栓塞栓症を早期に診断し、顕性の肺血栓塞栓症を予防することが重要である。そこで手術前から低用量の腸溶性アスピリンを投与することにより、下肢深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症を予防できる可能性が示された。今後、症例数を増やし、

さらに検討する必要があると考えられた。一方、錦見による「下肢深部静脈血栓症・肺塞栓予防のためのプロトコール」では、高齢入院患者の治療要因にもとづく危険因子、患者自身の要因に基づく危険因子をスコア化し、一定以上のレベルの患者には特殊凝血学的検査を含む精密な術前検査を行い、さらに、凝血学的危険因子が大きい患者には、下肢静脈還流検査、カラードップラー検査も施行し、それらの結果に基づいて、早期離床・適切な補液、弾力ストッキングの着用、間欠的空気圧迫装置の装着、低分子ヘパリン投与などの対策を行っていくという一連の手順をシステムティックに行うことで、高齢者術後循環器合併症を減少させることができる可能性が示された。病院情報システムを新たに開発して、自動で評価票の送付、評価票のリスト取得が今後可能になるということなので、来年度は、更に大きな症例数での検討が可能になると考えられる。

術後肝不全については、新井が黄疸時の感染抵抗性低下には「Kupffer 細胞の産生する IL-10」が関与し、高齢者に対する肝切除後肝不全の予防のためには、術後の肝不全、感染性合併症を抑制するための術前処置が必要であることが示された。また「胆汁排泄蛋白 MRP2」が肝不全発症に関与し、高齢者ほどその発現が低下することが示されたが、磯部による「ミトコンドリア DNA の deletion」および「ER ストレスによる蛋白合成のシャットオフからの回避に働く GADD34」に関する基礎的研究より、高齢者手術時の肝庇護の重要性が示唆された。外科的および基礎医学的見地からの高齢者術後肝不全発症に関する研究をさらに共同で進めていく必要性

が示された。

術後せん妄については、術後せん妄を起こしやすい患者の特徴が予めわかっているならばその予防などの対策に有用であることから、安井が75歳以上についてのprospectiveな検討を行った結果、「痴呆」などの術前状態、「1週間後手放し歩行可能」などの術後のADLと有意に相関した。しかし80歳以上の64例の分析では、各種心理テストとせん妄係数について、予想に反して「STAI」などの不安の状態を含めて、個人の性格とは相関はみられなかった。今後さらにprospectiveに症例を蓄積して検討していく必要があると考えられた。

1-2年度のこれらの実績をもとに3年度はさらなる症例集積を進め、高齢者におけるこれら術後合併症の予防・早期発見方法の予防指針の作成を目標としたい。

なお、初年度の461例のretrospectiveな検討では、術後合併症の定義そのものの不確定さも判明し、その定義及び重症度程度を規定するgradingの必要性を痛感した。そこで、各合併症の定義や程度の評価基準を客観的に行うため、National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)を参考にGrade分類を取り入れた高齢者術後合併症表の作成を行った（深田：参考1）。今後は広く症例を集積して本Grade分類の正当性を確立する予定である。

E. 結論

高齢者手術の安全性の向上及び術後合併症の予防のため、高齢者術後合併症のうち、重症化しやすく生命予後に直接関係する呼吸器合併症に対しては、外科的見地と麻酔科

的見地から検討し、血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が術後合併症発症の予測、重症度の指標になりうること、開発中の real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステムを併用することにより高齢者術後肺合併症の早期診断、早期治療による予後改善が期待されること、重症患者にプロバイオティクスを周術期に投与することにより入院期間や感染性合併症が減少する可能性が示された。今後増加していくと考えられる肺動脈塞栓症やその原因となる深部静脈血栓症に対しては、その早期診断及び発症前診断と予防に関して循環器内科的見地と血管外科的見地から、高齢日本人手術後に無症状ではあるが高率に下肢深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症が発症している事実と、それに対し手術前からのアスピリン投与による発症予防の可能性、および「下肢深部静脈血栓症・肺塞栓予防のためのプロトコール」の作成により高齢者術後循環器合併症を減少させることができる可能性が示された。さらに肝不全に対しては外科的見地と基礎医学的見地から、高齢者においては特に手術時の肝庇護が重要性であり、高齢者に対する肝切除後肝不全の予防のためには、術後の肝不全、感染性合併症を抑制する積極的な術前処置の必要性が示された。術後せん妄に対してはその予防に関する prospective 検討の結果、「痴呆」などの術前状態、「1 週間後手放し歩行可能」などの術後の ADL と有意に相関することが判明した。これらの結果の総合的検討により、3 年度には高齢者手術の安全性の向上及び各種術後合併症の予防に対する予防指針の作成を目標としたい。

F.健康危険情報
特になし

G.研究発表

1.論文発表

主任研究者：深田伸二

Ei Sekoguchi, Shinji Fukata, et al : A novel mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase induced by partial hepatectomy and fasting, J.Biol Chem 25, 2003

分担研究者：各分担報告書参照

2.学会発表

各分担研究報告書参照

H.知的財産権の出願・登録状況
特になし

<参考1> 術後合併症

合併症	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
1 中枢神経系脳血管虚血 (CT/MRや造影などで確認されたもの)	なし	-	-	一過性脳虚血発作 (TIA)	不可逆的变化 (例: 脳梗塞)
2 中枢神経系の出血	なし	-	-	CT・MRや造影などで出血が認められるが臨床症状がない	神経学的徴候・症状を伴う脳出血又は出血性血管障害
3 せん妄	なし	見当識障害、短時間の注意集中障害程度	見当識障害、短時間の注意集中障害中等度 日常生活に支障なし	錯乱又はせん妄 日常生活に支障あり妄想や幻覚を伴うことあり	他人や本人にとって危険な状態
4 左心室機能不全 (心不全)	正常	症状はなく、安静時駆出率が手術前値から $\geq 10\%$ 、 $< 20\%$ の低下; 短縮率が $\geq 24\%$ 、 $< 30\%$	症状はなく、安静時駆出率がLLN以下又は安静時駆出率が手術前値より $\geq 20\%$ の低下; 短縮率が $< 24\%$	治療に反応するCHF 症状あり、治療を要する	重症又は難治性CHF 又は挿管の必要あり
5 心臓-虚血/梗塞	なし	非特異的T波平坦化	症状はないが虚血を示唆するSTおよびT波変化あり	STおよびT波変化あり、症状もあるが、梗塞の所見がない狭心症	異常Q波などを認める急性心筋梗塞
6 不整脈	なし	症状はなく治療を要さない	症状はあるが治療を要さない	症状があり治療を要する	生命を脅かす (例: CHF、血圧低下、失神ショックを伴う不整脈)
7 高血圧	なし	症状はなく一過性の $> 20\text{mmHg}$ (拡張期圧)の上昇。以前、WNLであった場合は $> 150/100$ への上昇。治療を要さない	再発性又は持続性又は症状を伴う $> 20\text{mmHg}$ (拡張期圧)の上昇。以前WNLであった場合は $> 150/100$ への上昇。治療を要さない	治療を要する又は以前より強い治療を要する	高血圧クリーゼ
8 低血圧 (BP90mmHg以下が2時間以上持続したもの)	なし	治療を要さない変化 (一過性の起立性低血圧も含む)	短時間の輸液等の治療を要するが、生理的に影響なし	治療と持続的観察を要するが持続的な生体機能障害を伴わずに回復	ショック (酸血症と組織灌流低下による臓器機能障害を伴う)
9 肺炎 (胸部レントゲンやCTにて肺炎徴を認めたもの)	なし	X線上的変化はあるが症状がない	症状があるが、酸素吸入を要さない	細菌検査陽性の膿性痰の排出がある。酸素吸入および抗生剤静脈内投与を要する	補助換気を要する又はARDS
10 無気肺 (胸部レントゲンやCTにて肺葉の虚脱、浸潤性陰影を認めたもの)	なし	-	安静時の症状なく、労作時の酸素飽和度の低下あり	安静時に酸素飽和度の低下あり 酸素吸入を要する	補助換気を要する
11 気胸 (胸部レントゲンにて肺の虚脱を認めたもの)	なし	処置を要さない	胸腔内チューブを要する	硬化 (癒着) 療法又は手術を要する	生命を脅かす
12 呼吸不全 (低酸素血症)	なし	-	労作時の酸素飽和度の低下あり	安静時の酸素飽和度の低下あり 術後3日以上酸素吸入を要する	陽圧呼吸補助(CPAP)又は補助換気などを要する
13 肺塞栓 (CT・エコー・血管造影・肺血流シンチなどで確認されたもの)	なし	-	-	-	肺塞栓症を含む塞栓症状
14 深部静脈血栓症 (CT・エコー・血管造影・肺血流シンチなどで確認されたもの)	なし	-	深部静脈血栓症 抗凝固薬を要さない	深部静脈血栓症 抗凝固療法を要する	肺塞栓症を含む塞栓症状
15 肝機能障害	WNL	AST/ALT $> 2.5 \times \text{ULN}$	AST/ALT $> 2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$	AST/ALT $> 5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$	AST/ALT $> 20.0 \times \text{ULN}$
16 黄疸 (高ビリルビン血症)	WNL	$> \text{ULN} - 1.5 \times \text{ULN}$	$> 1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$	$> 3.0 - 10.0 \times \text{ULN}$	$> 10.0 \times \text{ULN}$
17 肝不全 (血清ビリルビン値上昇を伴う)	正常	-	-	羽ばたき振戦	脳症又は昏睡
18 腎機能障害 (血清クレアチニン値上昇)	WNL	$> \text{UNL} - 1.5 \times \text{ULN}$	$> 1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$	$> 3.1 - 6.0 \times \text{ULN}$ (術前腎機能障害ある場合は $> \text{術前値} + 1$ 以上)	$> 6.0 \times \text{ULN}$
19 腎不全	なし	-	-	-	透析を要し非可逆的
20 尿路感染 (尿中細菌数 $> 10^3 \text{CFU/ml}$ (WBCも存在))	なし	軽症で積極的治療を要さない	局所療法又は内服治療を要する	抗生物質や抗真菌剤の静脈投与を要する	生命を脅かす敗血症 (例: 敗血症性ショック)
21 排尿障害・残尿	なし	残尿感や尿滴下があるが残尿はない、又は手術直後の時期に生ずる残尿感	残尿感があり薬物治療又は時折の導尿を要する (4回/週) 又は術直後以降もカテーテルを要するが6週未満で除去できる術後膀胱アトニー	頻繁な (≥ 4 回/週) 導尿やカテーテル留置、泌尿器科的処置 (TURP、膀胱腫など) を要する	膀胱破裂
22 敗血症 (血液細菌培養陽性のもの)	なし	-	-	抗生物質や抗真菌剤の静脈投与を要する	生命を脅かす敗血症 (例: 敗血症性ショック)
23 DIC (原因疾患の存在、血小板の低下、フィブリン分解産物又はD-dimerの増加を確認したもの)	なし	-	-	検査値異常はあるが出血なし	検査値異常と出血
24 胃・十二指腸潰瘍 (X線又は内視鏡による確認されたもの)	なし	-	薬物治療を要する	内視鏡的治療を要する、又は穿孔を伴わない出血で輸血を要する	穿孔又は出血 緊急手術を要する

合併症	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
25 ダンピング症候群 (胃切除後に直後の冷汗、動悸、 顔面紅潮、腹痛などの症状を認め たもの)	なし	軽症	中等症	重症 点滴補液を要する	—
26 縫合不全 (創・ドレン・異常瘻孔からの腸内 容流出や造影で確認されたもの)	なし	—	—	あり	手術治療を要する
27 縫合部狭窄	なし	—	—	バルン拡張などの非手術的 処置を要する	手術治療を要する
28 腸閉塞 (症状があり、腹部レントゲンに て小腸ガスやニボ-形成を認めた もの)	なし	—	間欠的 処置を要さない	薬物治療やイレウスチュー ブなどの非手術的処置を要 する	手術治療を要する
29 MRSA腸炎 (便細菌培養で陽性のもの)	なし	—	—	抗生物質の経口投与および 点滴補液を要する	生命を脅かす敗血症 (例:敗血性ショック)
30 術後胆嚢炎 (症状があり、CTやUSで胆嚢腫大 を認めたもの)	なし	—	治療を要さない	抗生剤静脈内投与やドレ ナージなどの非手術的治療 を要する	生命を脅かす敗血症又は手 術治療を要する。
31 術後膵炎 (膵酵素上昇(血清AMY> 2.0xULN)とCTによる膵腫大を認 めたもの)	なし	—	—	腹痛を伴い治療を要する	ショックを合併 (急性循環不全)
32 手術に関連する出血 (腹腔/腹腔内出血)	なし	軽度で輸血を要さない	—	輸血を要する	緊急処置を要する大出血
33 深部・腹腔内膿瘍 (CTや造影などで確認されたも の)	なし	—	—	ドレナージまたは抗生剤静 脈内投与などの保存治療を 要する	生命を脅かす敗血症又は手 術治療を要する。
34 真菌感染症 (症状があり、消化器・呼吸器・泌 尿器・創・カテーテルなどの検体か ら真菌が検出されたもの)	なし	—	治療を要さない	抗生物質の静脈内投与を要 する感染	生命を脅かす敗血症 (例:敗血性ショック)
35 創感染 (創より膿の排出あったもの)	なし	—	表在性感染	抗生剤静脈内投与やドレ ナージなどの治療を要する 感染	壊死性筋膜炎
36 創し開	なし	皮膚離開	癒痕ヘルニア	内臓露出を伴わない筋膜離 開	内臓露出を伴う筋膜離開
37 神経麻痺 (上肢又は下肢の神経麻痺により 知覚障害、運動障害を生じたも の)	なし	機能障害なし	軽度の機能障害あるが、日 常生活には支障なし	日常生活に支障をきたす 機能障害あり	機能を傷害する恒久的な 知覚消失又は麻痺
38 その他 (具体的に書き下さい)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす又は活動不能

WNL: 基準値範囲内

LLN: 基準値下 ULN: 基準値上限

CHF: 鬱血性心不全

Grade5: 死亡

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

食道癌根治術周術期サイトカイン動態からみた術後合併症発症予測と

real time PCR を用いた術後菌血症早期診断法の開発

分担研究者 北川 雄光 慶應義塾大学医学部外科学教室 助手

研究要旨

食道癌根治術の侵襲は極めて大きく、他の消化器癌手術に比して呼吸器合併症をはじめとする術後合併症の頻度が高い。とくに臓器予備能が低下している高齢者においては、合併症の発症予測、早期診断および早期治療開始が求められる。本研究では食道癌根治術周術期の血中サイトカイン動態から見た術後合併症早期診断法と real time PCR を用いた術後菌血症早期診断法の開発を行う。とくに血中 High-mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1)の臨床的意義に着目した。HMGB-1 は核内 DNA 結合タンパクであり、エンドトキシンショックや出血性ショックなどによる臓器不全の発症における後期メディエーターとして重要な役割を果たしていることが判明している。今回我々は、高度手術侵襲による臓器不全発症における HMGB-1 の関与とその臨床的意義を検討した。その結果、食道癌根治術後に HMGB-1 が一過性に血清中に出現することが明らかとなった。また、小数例の検討ではあるが、HMGB-1 が手術侵襲に伴う臓器障害の進展に関与している可能性が示唆された。また、術前血清 HMGB-1 高値の症例で、合併症発生が高頻度に認められた。血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が術後合併症発症の予測、重症度の指標になりうるものと期待される。一方現在開発中の real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステムについては、通常の検査室環境においても contamination が問題とならないことが確認され、臨床検体を用いた pilot study を開始している。本システムを用いて高齢者術後感染症の早期診断、早期治療による予後改善が期待される。

A. 研究目的

近年の社会全体の高齢化と周術期管理技術の向上に伴い、高齢者に対しても大きな侵襲を伴う外科手術を施行する機会が増加している

難治性消化器癌の一つである胸部食道癌は、長い喫煙歴・飲酒歴を有する高齢者に発症する頻度が高いが、高齢者といえども頸部・胸部・腹部におよぶ大きな侵襲を伴う根治術を施行せざるを得ない場合が多い。

開胸、右肺虚脱下に縦隔リンパ節郭清を施行する食道癌根治術においては、気道・肺胞系への侵襲は極めて大きく、呼吸器合併症は頻度（約 20-30%）、重症度両面から最も重要である。従来より、高度侵襲に対する生体過剰反応に基づく肺障害の発生が問題となってきたが、高齢者ではむしろ生体反応が減弱し、これに起因する遅発性、遷延性肺感染症が問題となっている。予備能の低下した高齢者に対しても安全に周術期管理を施行

するためには、個々の症例において正確に病態を把握し対応することが求められる。今回、術後合併症に続発する臓器傷害に関連する可能性のある High-mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1)に着目した。HMGB-1 は核内 DNA 結合タンパクであり、エンドトキシンショックや出血性ショックなどによる臓器不全の発症における後期メディエーターとして重要な役割を果たしていることが判明してきた。一方、その外科的侵襲後における変化、臨床的意義については明らかにされていない。本研究では、高度外科侵襲を伴う食道癌根治術後の HMGB-1 の推移、術後経過との関連を検討した。

また、本研究では血液検体を用いた real time PCR による多菌腫同時迅速検出法を開発し術後感染症起因菌の迅速診断法として臨床応用に向けた検討を行う。

B. 研究方法

1) 食道癌根治術後血清 HMGB-1 の経時的変化と臨床的意義

右開胸開腹胸部食道全摘術症例 24 例を対象に血清 HMGB-1 値の経時的変化(術直前、術直後、1-7POD)と術後臨床経過との関連を検討した。

2) 多菌種同時検出を目的とした real time PCR 法の開発

過去における食道癌術後肺炎起因菌、集中治療室における血液培養検体からの分離菌調査の結果、同時スクリーニングに含めるべき菌種のリストアップを行い、企業との共同で多菌腫同時迅速検出法としての real time PCR システムプロトタイプの開発を行った。

また、同システムの測定キットを作成し、検査室環境において測定中の汚染による偽陽性の発生に関して検証した。

(倫理面への配慮)

血液検体採取は通常の術後検査と併施し、患者の同意を得て施行した。

C. 研究結果

1) 食道癌根治術後血清 HMGB-1 の経時的変化と臨床的意義

食道癌根治術を施行した 24 例中 2 例は敗血症性ショックを、1 例は急性肺損傷を合併し、この 3 例を合併症群として解析した。非合併症群 (21 例) では、術前の血清 HMGB-1 値は平均 0.96ng/ml で、1POD に術前に比して増加し、2-3POD に高値 (2.3ng/ml) を示したものの 7POD までに術前値程度に回復した。一方、合併症群では、術前の血清 HMGB-1 値は既に平均 12.8ng/ml と高値であった。また、HMGB-1 高値は遷延し、7POD では 9.5ng/ml であった。血清 HMGB-1 値は、2POD 以外の全時点において合併症群が非合併症群よりも有意に高値であった ($p < 0.05$)。

2) 多菌種同時検出を目的とした real time PCR 法の開発

企業との共同により、real time PCR の melting curve analysis を応用して、血液検体から 25 菌種を同時にスクリーニングするシステムを開発した。プロトタイプとして作成した測定キットでは、検査室環境の操作において偽陽性の原因となるような contamination は認めなかった。敗血症疑い患者の血液検体を用いて、本システムによる検

出結果と血液培養の結果を比較検討する臨床試験を開始すべく準備中である。

D. 考察

High mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1)は分子量 30kD の核タンパクで、核内、細胞質、神経細胞表面（アムフォテリン）、活性化血小板膜表面、病的状態では血清中に存在する。機能としては、遺伝子発現調節、ヌクレオソーム構造維持、血管内皮細胞の抗凝固・抗炎症活性を障害、プラスミノゲン産生の促進などが知られているが、今回はとくに臓器障害との関連に着目した。

本研究では、食道癌根治術という高度の手術侵襲によって血清中に HMGB-1 が出現することが判明した。既知の炎症性サイトカイン(TNF α , IL-1 β , IL-6), 抗炎症性サイトカイン(IL-6)の血清濃度の peak は手術直後～1POD に出現するのに対し、HMGB-1 はやや遅れて 2～3POD に出現するのが特徴である。さらに、合併症例では、非合併症例と比較して、血清 HMGB-1 濃度が高値で遷延する傾向があり、臨床経過および重症度と血清 HMGB-1 値が相関する可能性が示された。高度侵襲手術後（食道癌術後）合併症の重症化に HMGB-1 が関与しており、重症度のマーカーとして有用である可能性がある。これまでの臨床治験では抗 TNF 抗体、抗 IL-8 抗体、組替え IL-1receptor antagonist, アンチセンス DNA など炎症性サイトカイン特異的制御の有用性は認められていない。現時点では、サイトカインネットワークが発動する前かごく早期に非特異的に反応を修飾する薬剤、もしくは網羅的に chemical mediator を除去

する方法が SIRS に伴う臓器障害を制御できる可能性が示唆されている。一方、後期メディエーターである HMGB-1 を中和ないし除去することにより、SIRS から多臓器不全への進展を防ぐことができる可能性がある。

常在菌や非病原性の菌種も混在する可能性のある喀痰に比べ、血液検体は本来無菌であり微量の病原体 DNA を血液から検出することよりの確に起因菌を同定することが可能になる。術後感染症起因菌として重要な 25 菌種を選択し、real time PCR により検出するシステムのプロトタイプを開発した。

集中治療室、血液系悪性腫瘍患者を対象に、敗血症が疑われる症例について本システムと血液培養の結果を比較し、血液培養より優れた感度が確認された場合これを用いた術中菌血症診断に応用する予定である。

E. 結語

高度の手術侵襲により HMGB-1 が一過性に血清中に出現することが明らかとなった。また、HMGB-1 が手術侵襲に伴う臓器障害の進展に関与している可能性が示唆された。血清 HMGB-1 の術前値や経時的推移の観察が術後合併症発症の予測、重症度の指標になりうるものと期待される。

現在開発中の real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステムを併用することにより高齢者術後肺合併症の早期診断、早期治療による予後改善が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) 北川雄光、小澤壯治：高齢者食道癌手術の術中・術後管理（幕内雅敏 監修、幕内博康編集）食道外科の要点と盲点、文光堂、東京 313-315, 2003.10
- 2) 北川雄光、藤井博史、久保敦司、北島政樹：消化器癌 Nippon Rinsho Vol 61, Suppl 8, 2003
- 3) 北川雄光：頸部食道喉頭合併切除遊離空腸移植術（北島政樹、櫻井健司 編集）ビジュアル&アップデート「外科手術と術前・術後の看護ケア」－手術室から病棟まで／ナース・研修医のための最新ガイド 南江堂 東京 132-133, 2004.1

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

研究要旨

高齢者の術後合併症では感染性合併症が最も多く、術中術後の腸内細菌叢の変化がその一因と考えられ、プロバイオティクスの周術期投与による効果を検討した。肝門部胆管癌または胆嚢癌で肝切除術を要す症例で無作為に投与群と非投与群に分け、投与群では *Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、オリゴ糖を投与した。

投与群では術後、良性の腸内細菌が優位に増加したが、非投与群では低下し、有害な細菌は投与群では優位に減少したのに対し、非投与群では増加した。さらに感染性合併症は非投与群では 52.2% に生じたのに対し、投与群では 19.0% にしか生じなかった ($p=0.031$)。また、術後の入院期間や抗菌薬使用日数も非投与群に対し有意差はなかったが投与群で短い傾向があった。重症患者にプロバイオティクスを周術期に投与することによる、入院期間の減少や感染性合併症の減少が示唆された。

A. 研究目的

高齢者の術後合併症では感染性合併症が最も多く、術中術後の腸内細菌叢の変化がその一因と考えられる。そこで、プロバイオティクスの周術期投与による効果を検討した。

研究に際しては研究計画書を倫理委員会に提出し承認を得ること、さらに患者もしくは代諾者に書面による同意を得ることとしている。

B. 対象ならびに方法

肝門部胆管癌または胆嚢癌で肝切除術を要す症例を無作為に投与群と非投与群に分けた。両群とも術翌日から術中に作成した腸瘻から経腸栄養を開始した。投与群ではさらに同時に *Bifidobacterium* ($1 \times 10^8/g$)、*Lactobacillus* ($1 \times 10^8/g$)、を 3g/day、オリゴ糖 (12g/day) を 1 日 3 回に分けて投与した。必要群では *Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、オリゴ糖の投与はしなかった。

C. 研究結果

投与群 21 例、非投与群 23 例で、平均年齢は投与群 62.5 ± 9.9 歳、64.9 \pm 9.4 歳であった (Table 1)。投与群では術後、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* のような良性の腸内細菌が優位に増加したが、非投与群では低下し、Enterobacteriaceae、Pseudomonas、Candida などの有害な細菌は投与群では優位に減少したのに対し、非投与群では増加した (Table 2) (Figure 1)。さらに感染性合併症は非投与群では 23 例中の 12 例 (52.2%) に生じたのに対し、投与群では 21 例中の 4 例 (19.0%) にしか生じなかった ($p=0.031$) (Table 3)。また、術後

(倫理面への配慮)

の入院期間も非投与群 47.0 ± 19.2 日に対し、投与群 36.9 ± 16.4 日、抗菌薬使用日数も非投与群 15.7 ± 13.9 日に対し、投与群 10.4 ± 7.4 日と各々有意差はなかったが投与群で短い傾向があった。

D. 考察

従来考えられていた selective digestive decontamination のような方法で腸内細菌叢を除菌するのではなく、本来備わっている良性の腸内細菌による腸内細菌叢の modification によって周術期の感染性合併症の減少効果や入院期間の減少の可能性が示唆された。

E. 結論

重症患者にプロバイオティクスを周術期に投与することによる、入院期間の減少や感染性合併症の減少が示唆された。

Table 1. Baseline characteristics of patients

	Control group (n=23)	Synbiotics group (n=21)
Gender (male/female)	14/9	15/6
Age (years)	64.9±9.4	62.5±9.9
Body mass index	22.5±3.3	21.3±3.1
Disease (PHCC/GBC)	20/3	20/1
Preoperative PTBD (presence)	17 (73.9%)	15 (71.4%)
Diabetes mellitus (presence)	3 (13.0%)	3 (14.3%)
Surgery		
Type of hepatectomy*		
S1, 4, 5, 6, 7, 8	2	0
S1, 5, 6, 7, 8	9	7
S1, 2, 3, 4, 5, 8	2	4
S1, 2, 3, 4	10	10
Combined vascular resection		
Portal vein	6	3
Hepatic artery	1	0
Portal vein + hepatic artery	0	4
Time (min)	662±99	668±138
Blood loss (mL)	1806±852	1757±659

*, expressed as Couinaud's hepatic segments resected. Note that all patients underwent *en bloc* resection of the extrahepatic bile duct, followed by hepaticojejunostomy.

PHCC, perihilar cholangiocarcinoma; GBC, gallbladder carcinoma involving the hepatic hilus;

PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage. No intergroup differences were found.

Table 2. Fecal microflora before and after hepatectomy

	Before hepatectomy		7 days after hepatectomy		28 days after hepatectomy	
	Control group	Synbiotics group	Control group	Synbiotics group	Control group	Synbiotics group
Total anaerobe counts	10.6±0.5	10.7±0.6	10.6±0.6	10.8±0.4	10.7±0.9	11.0±0.5
Bacteroidaceae	10.4±0.7	9.8±1.2	10.2±0.8	10.2±0.6	10.5±0.5	10.5±0.7
Lecitinase positive <i>Clostridium</i>	3.1±2.0	3.3±2.2	2.8±1.6	2.6±1.8	2.8±1.6	2.2±0.7 [†]
<i>Bifidobacterium</i>	9.7±1.1	9.6±1.2	8.3±1.8 [†]	10.2±0.9*	8.8±2.4	10.7±0.4*
<i>Enterococcus</i>	8.0±1.3	7.9±1.5	8.7±1.1 [†]	8.6±1.0 [†]	8.7±1.1 [†]	8.9±0.7 [†]
<i>Lactobacillus</i>	6.3±1.8	5.6±2.3	4.3±1.9 [†]	7.2±1.6 [†] *	6.0±1.7	7.4±1.0*
<i>Staphylococcus</i>	3.5±1.3	3.8±1.5	3.2±1.0	3.6±1.3	3.5±1.2	3.6±1.0
Enterobacteriaceae	7.5±1.0	7.6±1.1	8.3±1.0 [†]	7.0±1.6*	8.3±1.0 [†]	6.7±1.2 [†] *
<i>Bacillus</i>	2.7±1.1	3.0±1.9	2.1±0.5	2.2±0.9	2.8±1.2	2.9±1.3
<i>Pseudomonas</i>	2.5±1.2	2.6±1.5	3.5±2.1 [†]	2.3±1.2*	2.7±1.3	2.1±0.4
<i>Candida</i>	4.1±1.4	3.7±1.6	4.9±1.7 [†]	3.2±1.5*	4.7±1.7 [†]	3.1±1.1*
<i>Lactobacillus casei</i> strain Shirota	—	—	—	7.1±0.9	—	7.3±1.1
<i>Bifidobacterium breve</i> strain Yakult	—	—	—	7.4±1.4	—	7.5±1.2

The results are expressed as the mean±SD (log₁₀CFU/g of feces).

*, p<0.05 vs. control group. [†], p<0.05 vs. before hepatectomy.

Table 3. Postoperative infectious complications, hospital stay, and mortality

	Control group (n=23)	Synbiotics group (n=21)	P													
Patients with any infectious complications (n)	12 (52.2%)	4 (19.0%)	= 0.0307													
<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">Bacteremia</td> <td style="padding: 2px;">4 (17.4%)</td> <td style="padding: 2px;">1 (4.8%)</td> <td rowspan="4" style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">Intraabdominal abscess</td> <td style="padding: 2px;">4 (17.4%)</td> <td style="padding: 2px;">2 (9.5%)</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">Wound infection</td> <td style="padding: 2px;">6 (26.1%)</td> <td style="padding: 2px;">3 (14.3%)</td> </tr> <tr> <td style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">Pneumonia</td> <td style="padding: 2px;">1 (4.3%)</td> <td style="padding: 2px;">0</td> </tr> </table>	Bacteremia	4 (17.4%)	1 (4.8%)		Intraabdominal abscess	4 (17.4%)	2 (9.5%)	Wound infection	6 (26.1%)	3 (14.3%)	Pneumonia	1 (4.3%)	0			
Bacteremia	4 (17.4%)	1 (4.8%)														
Intraabdominal abscess	4 (17.4%)	2 (9.5%)														
Wound infection	6 (26.1%)	3 (14.3%)														
Pneumonia	1 (4.3%)	0														
Postoperative hospital stay (days)	47.0±19.2	36.9±16.4	= 0.0690													
Cumulative length of antibiotic therapy (days)	15.7±13.9	10.4±7.4	= 0.1232													
Mortality	0	0														

Fig. 1

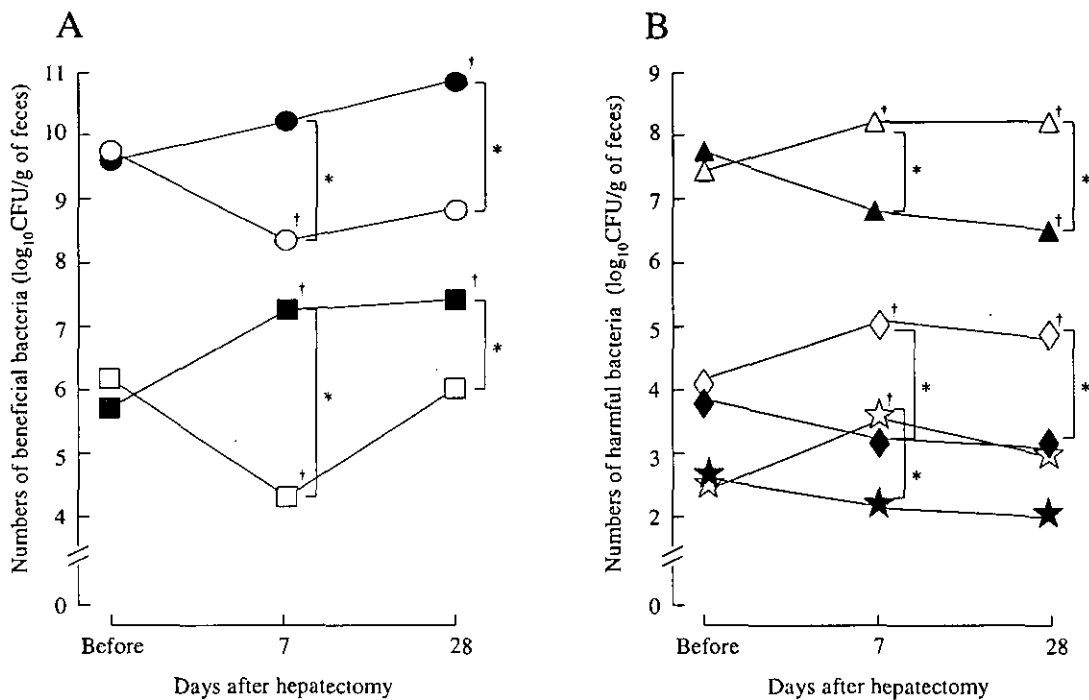


Fig. 1. 好ましい腸内細菌 (A) と好ましくない腸内細菌 (B)

: *Bifidobacteria* in control (○) and synbiotics (●) groups;

Lactobacilli in control (□) and synbiotics (■) groups;

Enterobacteriaceae in control (△) and synbiotics (▲) groups;

Candida in control (◇) and synbiotics (◆) groups; and

Pseudomonas in control (☆) and synbiotics (★) groups.

*, $P < 0.05$ between the two groups. †, $P < 0.05$ vs. before hepatectomy.

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者整形外科手術後の深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症予防に関する臨床研究

分担研究者 瀬川郁夫 岩手医科大学 第二内科講師

研究要旨

本邦での整形外科手術後の肺血栓塞栓症の発症頻度が、欧米並みに高率であることが明らかとなり、臨床的に問題となっている。その多くは高齢者であり、周術期の予防対策が重要とされている。しかし、本邦では整形外科手術後の深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の予防法に関する臨床研究が皆無である。欧米の肺血栓塞栓症予防のガイドラインでは、予防に有効な薬物としてヘパリン等が推奨されているが、アスピリンによる発症予防効果を検討した研究は少ない。腸溶性の低容量アスピリンは服用が簡便で、副作用が少なく、安価であり、動脈血栓予防に有効であることが証明されており、臨床的に冠動脈血栓や脳動脈血栓予防に広く使用されている。本研究の目的は、日本人を対象として整形外科手術後の深部静脈血栓症と無症候性および顕性肺塞栓症の発症頻度を調査し、さらに、低用量アスピリンがその発症の予防に有効か否かを明らかにすることである。整形外科手術対象者の多くは65歳以上の高齢者であり、若年者と比較検討することにより肺血栓塞栓症発症のリスクファクターが解明される可能性がある。本研究の結果を基に、さらに多数例を対象とする多施設共同研究を展開することで、本邦での整形外科手術後に発症する下肢深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の実態と、その発症予防対策としての低用量アスピリンの有用性が明らかになると考えられる。

A. 研究目的

- 1) 日本人高齢者での整形外科手術後の深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の発生頻度を明らかにする。
- 2) 低容量アスピリンによる深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の発症予防効果を明らかにする。

B. 研究方法

- 1) 対象:55歳以上の待機的整形外科手術(脊椎手術、骨盤周囲手術、膝関節手術)患者
除外:3ヶ月以内の心・脳血管障害、4週間以内の出血性疾患、肺塞栓症の既往、

出血性素因、アスピリン過敏症の既往、重篤な呼吸器疾患

2) 方法:

インフォームドコンセントを得た後に、以下の検査を手術前と手術後に行う。手術後は肺塞栓症の好発時期である術後7日から14日に行う。

- a. 血液検査(血液一般検査、血液凝固検査)
- b. 胸部単純レントゲン写真(正面像)
- c. 心電図検査
- d. 動脈血ガス分析
- e. 肺血流シンチグラム
- f. 下肢CT静脈造影(術後のみ)