

2004 0032 B

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14年度～16年度

総合研究報告書

平成 17 (2005) 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. 総合研究報告書

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.....	1
-----------------------------------	---

深田 伸二

資料 1 高齢者周術期呼吸管理の指針.....	10
-------------------------	----

資料 2 DVT/PE 要因票・DVT/PE 予防方法.....	18
----------------------------------	----

資料 3 「術後せん妄」の手引き.....	20
-----------------------	----

資料 4 術後合併症.....	27
-----------------	----

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

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 第1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、その新しい早期診断法と予防法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。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が検討された。とくに血液中サイトカインのうちの HMGB-1 が術後合併症発症の予測、重症度の指標となりうる可能性があり、血清 HMGB-1 を低下させることによって術後経過を良好にできる可能性があることが示唆された。また 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、さらにプロバイオティクスの周術期投与により入院期間の減少や感染症合併の減少が示唆された。これら先進的な研究に並行して、Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案も作成した。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」に従い、ハイリスクと判明した凝固制御因子異常症例に対して周術期ヘパリンを使用し、術後合併症としての下肢深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症を予防できた。さらに、従来の圧迫ソックス、間歇的陽圧マッサージ法に加えて、低用量アスピリンを併用することでより効果的に肺塞栓症を予防できる可能性が示唆された。また、拘束ストレス高齢マウスの研究からも、高齢者術後の血栓症予防の重要性が示唆された。術後せん妄に関しては 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 50 例に行われた。また文献的に、術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出し、本研究も参考にし「術後せん妄」の手引きを作成した。高齢者術後肝不全に関しては胆管細胞中の MRP 2 蛋白と Kupffer 細胞中の IL-10 が研究され、「胆汁排泄蛋白 MRP2」が胆汁鬱滞でその発現が傷害され、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、閉塞性黄疸における細菌排除能の低下には、Kupffer 細胞の IL-10 産生亢進が関与し、細菌排泄能やサイトカイン産生能が黄疸解除マウスでは 1 週間後に改善したことより、胆道ドレナージはこのような免疫異常を回復させうるので、肝不全の予防のためには術前の胆道ドレナージが望ましいことが判明した。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。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。

分担研究者

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

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・メディシ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

高齢者の外科手術リスクの解明とそれによ

る手術安全性の向上及び術後合併症の予防のためには、ひとつの診療科、ひとつの臓器、ひとつの研究手段では不可能である。本研究では外科のみならず、麻酔・集中治療部、循環器内科さらに老化機構基礎医学も含めた研究班により、それぞれの立場から、術前・術中・術後管理を検討し、さらに臨床的研究結果と基礎的研究成果もふまえて、高齢者周術期管理の確立に役立つべく研究を進める。具体的には、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、その早期診断と予防に関して外科的見地および麻酔科的見地から、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検討を行った。さらに、近年高齢者に対しても積極的に行われてきている肝切後の肝不全と高齢者術後に高率に発生し術後管理に支障をきたす術後せん妄も各エキスパートが検討した。また、遺伝子・蛋白解析による高齢者術後合併症発生の術前危険予測の可能性を探る基礎的研究も行った。初年度には高齢者における術後合併症の発症頻度、高齢者特有の特徴の有無を明らかにすべく、過去2年間の80歳以上の全身麻酔下腹部手術患者461症例のretrospectiveな検討も行った。

術後呼吸器合併症に対しては、非侵襲的な周

術期のMicro-probing法で採取される気道上皮被覆液(ELF)による術後合併症早期診断法と、血中サイトカイン動態から見た術後合併症早期診断・予防・治療法としての術後血清 HMGB-1の臨床的意義を検討した。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法の開発および検証を行った(北川)。また高齢者の感染性合併症に対するプロバイオティクスの周術期投与による効果を検討し、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。さらに周術期呼吸器合併症に対する指針作成のため、文献検索を行った(真弓)。

深部静脈血栓症・肺塞栓症に関して、「下肢深部静脈血栓症・肺塞栓(DVT/PE)予防のためのプロトコール」を作成し、まず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、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。次に手術例に対しDVT/PE予防評価表を電子カルテ上で検索し、評価票の各項目の頻度、凝固制御因子異常症の頻度、入院サマリにもとづくDVT/PE合併症発生の有無を検討した(錦見)。さらに、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。さらに新しい発症予防法として、低用量アスピリン経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)また、手術前後の拘束ストレスに関し、各年齢マウスに拘束ストレスをかけ、血液の凝固系を調べることで、高齢者がストレスで血栓ができやすくなるか否か検討した(磯部)。

術後肝不全に関しては、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な不可欠な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。また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菌排除能、サイトカイン産生能

の検討を行い、さらに閉塞性黄疸解除モデルを作製し、黄疸解除後の細菌排除能とサイトカインの産生について検討した。(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い、ストレス応答遺伝子GADD34を分析検討した(磯部)。

術後せん妄に関しては、80歳以上の高齢者全身麻酔腹部手術461例をretrospectiveに集計し、術後せん妄発症103例と非発症345例について、記載された種々の術前・術中・術後項目について統計学的手法により、せん妄発生予測因子の解析を行った。さらに75歳以上の高齢者全身麻酔腹部手術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に検討した。80歳以上の全身麻酔下・腹部一般手術50例に対してはprospectiveに、術前に[不安感]を検索する心理検査のSTAI(State-trait Anxiety Inventory)を施行するとともに、術前および術後第1, 3, 5, 7日目にせん妄評価尺度(DRS: Delirium Rating Scale)を検査して非「術後せん妄」群と「術後せん妄」群の間の不安点数を比較検討した。また文献的に、術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出して、今回の研究を参考にして「術後せん妄」の手引きの作成を試みた。(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、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。分担研究者・新井も動物実験のプロトコールについて University Committee on Animal Research で承認を得ており、動物は、NIH publication 86-23 “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals に基づいて扱った。

C. 研究結果

80 歳以上の全身麻酔患者 461 症例の retrospective な検討を行ったところ、高血圧、心疾患、脳血管障害、糖尿病、呼吸器合併症、肝疾患などの術前合併病変を持つものが、367 例(82%)存在した。創感染なども含めると術後合併症が 216 例(48%)に発症し、術後せん妄が 103 例(23%)と多かった。全身合併症で多いのは呼吸合併症の 34 例(8%)で、その 1/3 の 11 例が入院死亡した。その次は肺塞栓や脳梗塞などの血栓・塞栓性病変 7 例(2%)を含めた循環器血管系合併症で、26 例 (6%)に存在した。また合併症を起こすと入院期間が延長し、さらに退院できても術後の performance status が低下したものが 10 例(2%)認められるということも判明した。

術後呼吸器合併症 ELF 中顆粒球 elastase, IL-1beta, TNF alpha が術直後で上昇していた。術後肺炎を併発した 1 例ではこれらの変化が顕著であり、IPOD においても変化が遷延していた。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 が出現し、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とが判明した。食道癌根治術後の SIRS において臓器傷害に關与する可能性が高い好中球エラスターゼを阻害するジベレスタットナトリウムを投与することにより血清 HMGB-1 は抑制され、その投与群は、

非投与群に比して、SIRS 期間、人工呼吸管理期間、ICU 収容期間が有意に短かった。さらにラットに対する抗 HMGB-1 療法群において血清 HMGB-1 値が有意に抑制され、盲腸および肺の両方において著明に炎症所見および HMGB-1 発現が抑制され、生存率も有意に改善した。また、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。この real time PCR 法を用いた術後菌血症早期診断法は検査室環境の操作において偽陽性的原因となるような contamination は認めなかった(北川)。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周術期投与 (*Bifidobacterium* (1×10^8 /g)、*Lactobacillus* (1×10^8 /g)、を 3g/day、オリゴ糖 (12g/day)を 1 日 3 回に分けて投与) による「腸内細菌叢 modification」により、良性の腸内細菌が有意に増加し、*Candida* や *Psuedomonas* などの有害な細菌は有意に減少し(Fig1)、術後呼吸器合併症などの感染性合併症も有意に減少した。また、術後の入院期間や抗菌薬使用期間も短い傾向であった(Table1)。以上に加え文献的検索から Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案(資料1)を作成した。(真弓)。

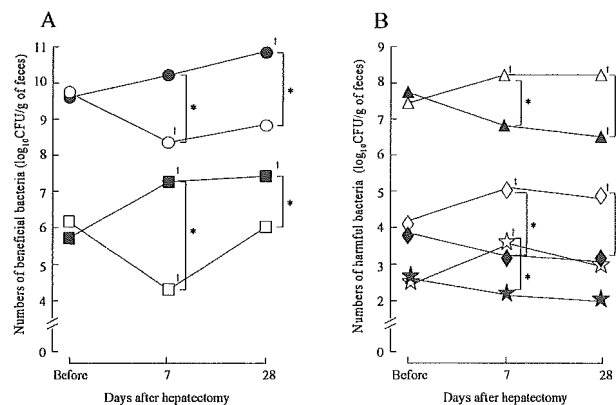


Fig.1

Table 1. 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
<ul style="list-style-type: none"> Bacteremia Intraabdominal abscess Wound infection Pneumonia 	<ul style="list-style-type: none"> 4 (17.4%) 4 (17.4%) 6 (26.1%) 1 (4.3%) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 (4.8%) 2 (9.5%) 3 (14.3%) 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	

深部静脈血栓症・肺塞栓症 「深部静脈血栓症・肺塞栓症予防のためのプロトコール」(資料 2) を作成し、それ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。手術や血管内操作を伴う処置で入院した 457 例の検討では、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症例であった。ついで手術を施行した 237 例の DVT/PE 予防評価の治療要因・身体要因と DVT/PE 発生の有無を検討した。深部静脈血栓症を起こした既往がある 3 例では DVT/PE 予防法に基づき凝固制御因子異常症の検索をしたところ、2 例に Protein S 欠損症を認めた。この 2 例では術後にヘパリンを使用し術後合併症としての DVT/PE を予防できた。(錦見)。また、低用量アスピリンによる発症予防の研究では、90 例が登録され、無症候性下肢深部静脈血栓症とそれに関連した無症候性肺塞栓症がかなりの高頻度で発症しており、アスピリン投与群 (バイアスピリン 100mg/日を手術前日から開始し、35 日間またはイベント発症時まで続ける) は対照群に比べ無症候性肺血栓塞栓症の発症率が有意に低く (Table 2)、下肢深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症を発症した患者の臨床背景では、肥満患者と糖尿病患者および膠原病患者が多いことが判明した。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)。

Table 2.

結果

	アスピリン群	非投与群	P値	計
■肺血栓塞栓症				
65歳以上(n=69)	1/33	9/36	$p < 0.01$	10/69 } <i>ns</i>
65歳未満(n=21)	1/12	1/9	<i>ns</i>	
計(n=90)	2/45	10/45	$p < 0.05$	
■下肢深部静脈血栓症				
65歳以上(n=69)	1/33	2/36	<i>ns</i>	3/69 } <i>ns</i>
65歳未満(n=21)	0/12	1/9	<i>ns</i>	
計(n=90)	1/45	3/45	<i>ns</i>	
■肺血栓塞栓症・静脈血栓症				
65歳以上(n=69)	2/33	11/36	$p < 0.01$	13/69 } <i>ns</i>
65歳未満(n=21)	1/12	1/9	<i>ns</i>	
計(n=90)	3/45	12/45	$p < 0.05$	

マウス拘束ストレスモデルで、血液凝固系の遺伝子発現 (TF、PAI-1) が上昇し、微少血栓ができやすい状況になることがわかった。老化に伴い、血液凝固系の亢進が見られることが老化マウスをつかって判明した (磯部)。

術後肝不全 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 蛋白の発現が低下した。マウス閉塞性黄疸モデルにおいては菌排除能が有意に遅延し、サイトカイン産生異常が認められた。閉塞性黄疸における細菌排除能の低下には、Kupffer 細胞の IL-10 産生亢進が関与し、その細菌排除能、サイトカイン産生能は、黄疸解除 1 週間後に、コントロールマウスと同程度に回復した。(新井)。また、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、手術ストレスにおける細胞内の 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 は B 細胞に強く発現し、B 細胞の分化に重要であることが示唆された。その発現は年齢とともに低下する傾向を示した (磯部)。

術後せん妄 に対しては、80歳以上の retrospective な検討で、高齢者手術患者の痴呆などの精神障害、癌告知、ASAスコアの高値、創感染、腸閉塞、フェンタネスト、セボフルレンはいずれも術後せん妄発症促進傾向を持つ可能性が示唆された。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 prospective に検討した結果では、「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ず、特性不安 (個人的な不安感)、状態不安 (手術に対する不安感) とも相関を認めなかった。また文献的に、術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出して、本研究も参考にした「術後せん妄」の手引き (資料3) を作成した (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。80歳以上の全身麻酔患者461症例の retrospective な検討の結果、術後合併症が48%もの高頻度で発症すること。術後せん妄が23%と多く、呼吸合併症の発症や肺塞栓や脳梗塞などの血栓・塞栓性病変が少なからず存在し、これらの合併症を併発するとかかなりの割合で入院死亡となること。また合併症を起こすと入院期間が延長し、さらに退院できても術後の performance status が低下するものも認められるということが判明した。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。

磯部による遺伝子、蛋白解析による基礎的研究により、マウスで拘束ストレスが血液凝固系を亢進させ、血栓を起こしやすくすること、老齢マウスでより血液凝固系の亢進がみられることから、高齢者が手術等で拘束される場合血栓への対処がより大切になることが示され、本研究の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の研究の重要性が確認された。また、「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。さらに GADD34 は B 細胞の分化にも重要であり、加齢に伴う GADD34 の発現の低下が、ストレスからの回避能力や抗体産生系の再生能力の低下につながる可能性が示され、高齢者における術後呼吸器合併症などの術後感染性合併症対策の重要性が示された。

術後呼吸器合併症については、真弓により文献検索からの Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案が提示された。この指針の普及および遵守によって高齢者周術期呼吸

器合併症の軽減が期待された。さらに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を期待させるものとしては、Micro-probing 法による ELF 採取法がある。これは非侵襲的な肺胞気管支系炎症診断法であり、微量検体から各種サイトカインの測定をすることにより、高齢者における術後肺傷害、肺炎の発症予測指標としての可能性がある。また、高度の手術侵襲により一過性に血清中に出現することが明らかとなった HMGB-1 がある。これは核内 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が、本研究により 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た。さらに血清 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ぎ、術後経過を良好にできる可能性が示唆され、今後の血清 HMGB-1 の簡易・迅速測定系や、ヒトに応用可能な抗 HMGB-1 療法の開発が期待された。また現在開発中の 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のさらなる予後改善が期待された。加えて、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感染対策を加えることにより高齢者術後呼吸器合併症や感染性合併症の予防、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アスピリン腸溶錠を投与し、術後に弾性ストッキングあるいは間歇的空気圧迫法を併用することで、より効果的に肺血栓塞栓症を予防できる可能性が示唆された。アスピリン投与による副作用は全く発現せず、低容量アスピリン腸溶錠は安価であり、その投与は簡便で安全かつ安価な予防法と考えられた。本研究の結果を基に、今後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。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。実際、プロトコールを適応した237例ではDVT/PEは1例も認められなかった。またそのうちの高リスク判定症例に特殊凝血学的検査を行ったところ、2例にProtein S欠損症を認め、周術期のヘパリン使用にて術後合併症としてのDVT/PEを予防できた。今後さらに症例を蓄積していくことでその有用性を明らかにしていく予定である。

術後肝不全については、新井は「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から、高齢者手術時の肝庇護の重要性を示した。また、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、黄疸を解除することにより細菌排除能やサイトカイン産生能は黄疸解除1週間後に回復したことを示した。胆管閉塞は、感染免疫能、消化管のバリア機能、胆汁の排泄能を傷害し、減黄術はこれらのある程度回復させる。高齢者に対する肝切除後肝不全の予防のためには傷害された免疫、消化管、胆汁排泄能を回復させ、術後の感染性合併症を抑制するための処置が必要であり、胆道ドレナージなどの積極的な術前処置を行っておくことが望ましいということが明らかにされた。

術後せん妄については、術後せん妄を起し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。retrospectiveに、高齢者手術患者の痴呆などの精神障害、癌告知、ASAスコアの高値、創感染、腸閉塞、などが術後せん妄発症促進傾向を持つ可能性が示唆され、prospectiveに、術後せん妄発症は「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。しかし各種心理テストとせん妄係数については、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。また、3年間の本研究および文献的検索により、術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出して、「術後せん妄」の手引きを作成した。これらは、将来において広く喧伝して本症予防・治療の標準化を試みる予定である。

以上、高齢者術後合併症のなかでとくに重要と考えられる、呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、術後肝不全、術後せん妄に対して、今後の高齢者手術の安全性を向上させることを目的とした、予防・早期発見方法のための予防指針案および今後に対する提言ができたと考えられる。本研究の結果を基に、今後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

などによりその有用性を明らかにしていきたい。

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：資料 4）。今後本 Grade 分類の有用性を広く発表していく予定である。

E. 結論

80 歳以上の全身麻酔患者 461 症例の retrospective な検討の結果から高齢者手術の安全性の向上のため、今回の研究で取り上げた術後合併症の予防を図ることが重要であることが再確認された。さらに、基礎的研究により、高齢者の下肢深部静脈血栓症および肺塞栓症予防法の研究の重要性、高齢者手術時の肝庇護の重要性、高齢者における術後呼吸器合併症などの術後感染性合併症対策の重要性が示された。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、Evidence に基づく高齢者の周術期呼吸管理に関する指針案が提示され、その普及および遵守によって高齢者周術期呼吸器合併症の軽減が期待された。さらに、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、血清 HMGB-1 を低下させることによって術後経過を良好にできる可能性が示唆された。また、開発中の非侵襲的な肺胞気管支系炎症診断法である Micro-probing 法による ELF 採取法や real time PCR による菌血症迅速スクリーニングシステム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、とくに高齢者においてより重要と判明した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、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拴塞栓症が発症している事実と、それに対する簡便で安全かつ安価な予防法としての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。肝不全に対しては、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胆道ドレナージなどの術前処置の必要性が示された。術後せん妄に対しては retrospective および prospective 検討の結果、「痴呆」などの術前状態、腸閉塞などの術後合併症、「1 週間後手放し歩行可能」などの術後の ADL などと相関した。文献的に術前、術中からせん妄を予防する方法やせん妄を生じた場合の治療法を抽出し、3 年間の研究を参考にして、「術後せん妄」の手引きを作成した。

以上、高齢者術後合併症のなかで重要と考えられる、呼吸器合併症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、術後肝不全、術後せん妄などの精神障害に対しては、今後の高齢者手術の安全性を向上させることを目的とした、予防・早期発見方法のための予防指針案および提言ができたと考ええる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ei Sekogichi, Shinji Fukata ,et al : A novel mitochondrial carnitine-acylcarnitine translocase induced by partial hepatectomy and fasting, J.Biol Chem 25,2003
- 2) 深田伸二：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第 1 回 高齢者の消化器疾患における検査・診断・治療・ケアの留意点. 総合消化器ケア 2004(1):31-36,2004
- 3) 深田伸二：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第 2 回 高齢者の外科手術における適応と治療法の選択. 総合消化器ケア

2004(2):70-77,2004

- 4) 深田伸二：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第3回 高齢者外科手術における術前評価と術前ケア．総合消化器ケア 2004(3):51-56,2004
- 5) 深田伸二,安井章裕：高齢者の外科手術と術前術後ケア 第4回 高齢者外科手術における術前評価と術前ケア．総合消化器ケア 2004(4):49-55,2004

2. 学会発表

- 1) Kitagawa Y, Katono Y, Hayakawa N, Yamamoto H, Fukata S, Oda K, Nagino M, Nimura Y: Clinical Features and Medical Economics in the Elderly Patients with Pancreatoduodenectomy for Malignancy-Based on Japanese DRG (diagnosis-related group) Payment System-. The Pancreas Club 2004 Annual Meeting, 2004.05.16, New Orleans
- 2) Kitagawa Y, Fukata S, Koji Oda, Shimada, Kuroiwa K, Kawamura T, Nimura Y: HOSPITAL COST IN MATURE PATIENTS WITH GASTRIC AND COLORECTAL CANCER USING JAPANESE DPC (DIAGNOSIS PROCEDURE COMBINATION) AND PPS (PROSPECTIVE PAYMENT SYSTEM) -PRELIMINARY REPORT. Regional Conference on Cost-Effective Health Care 2004, 2004.10.21-23, Singapore
- 3) Kitagawa Y, Fukata S, Yasui A, Kawabata K, Fujishiro K, Nimura Y: Postoperative Complications in Elderly Patients with Dementia. World Congress of International Society for Digestive Surgery, 2004.12.08-11, Yokohama
- 4) 北川雄一, 深田伸二, 安井章裕, 川端康次, 藤城健, 二村雄次: 高齢者全身麻酔消化器・一般外科手術後における術後せん妄の検討. 第29回日本外科系連合会学術集会, 2004.07.02-3, 東京
- 5) 北川雄一, 深田伸二, 安井章裕, 川端康次, 藤城健, 二村雄次: 痴呆高齢者に対する外科手術後合併症の検討. 第66回日本臨床外科学会総会, 2004.07.21-23, 盛岡
- 6) 北川雄一, 深田伸二, 安井章裕, 川端康次, 藤城健, 二村雄次: 高齢者に対する緊急手術の検討. 第32回日本救急医学会総会, 2004.10.27-29, 幕張

G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

高齢者周術期呼吸管理の指針

2004.12.18

1. 術後の呼吸器合併症の種類

術後の呼吸器合併症は周術期の合併症や死亡に大きく関与している。腹部手術では呼吸器合併症は心合併症よりも頻度が高く、入院期間の延長と有意に関連していたという報告がある¹⁾。術後呼吸器合併症としては無気肺、肺炎、人工呼吸器からの離脱困難、慢性呼吸器疾患の増悪、気管支攣縮などが挙げられる。

2. 術後の呼吸機能

術後には肺活量が 50-60%まで低下し、術後 1 週間続く。また、機能的残気量は 30%低下する。これらには横隔膜の機能不全が最大の要因であるが、術後の疼痛による体動や排痰の減少もその一因である。機能的残気量が closing volume より小さくなると無気肺、肺炎、換気血流不均衡が生じる。

3. リスクの高い患者

3-1) 術後呼吸器合併症を明らかに生じやすい患者群には、以下のものがある。

- ・ 横隔膜近傍の手術である上腹部や胸部手術、腹部大動脈手術
- ・ 3 時間以上の手術
- ・ 一般身体状態が ASA class 3 以上の患者 (表 1)
- ・ 慢性閉塞性肺障害(COPD)
- ・ 手術 8 週間以内の喫煙
- ・ 作用時間の長い筋弛緩薬 (パンクロニウム) の使用

3-2) リスクと考えられる因子

- ・ 脊椎麻酔や硬膜外麻酔と比較し、全身麻酔
- ・ 緊急手術
- ・ $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$

3-3) リスク因子かも知れないもの

- ・ 最近の上気道感染
- ・ 胸部レントゲン写真での異常所見があるもの
- ・ 70 歳より高齢

注：高齢であること自体は今までの研究ではリスクであることは示されていない。加齢に伴う、日常健康状態の低下や慢性呼吸器疾患併存の増加などに伴うリスクの上昇であり、年齢自体は必ずしもリスクではない。

4. 術前管理

術後呼吸器合併症を減少させ得る可能性がある術前対処法には以下のものがある。

禁煙、基礎慢性呼吸器疾患の最適な管理、抗菌薬、患者教育である。

4-1) 禁煙

術前喫煙者は慢性呼吸器疾患が併存していなくても術後呼吸器合併症のリスク患者である⁵⁾。待機手術患者は少なくとも手術 8 週間前までに禁煙を開始しなければならない³⁰⁾。これより短期間の禁煙は予後を改善させないばかりか、かえって術後呼吸器合併症の発生頻度を高くする可能性がある⁶⁻⁷⁾。6 ヶ月以上禁煙していた患者での術後呼吸器合併症発生頻度は、全く喫煙したことのない患者での発生頻度と同等であったという報告もある⁹⁾。ただし、これらは全年齢層での研究である、高齢者での実際は定かではない。

4-2) 慢性呼吸器疾患

慢性呼吸器疾患(COPD)は最も高いリスク患者であり、基礎レベルでの最善の状態となるように COPD に対する最善のケアを心がけるべきである。その管理は手術をしない患者での COPD 管理と同様である。血管拡張薬、抗菌薬、全身ステロイド療法、あるいは血管拡張薬、禁煙、抗菌薬、胸部理学療法などによって術後呼吸器合併症の軽減が報告されている¹²⁾。

症状を伴った COPD 患者は毎日、イプラトロピウム(アトロベント) (1 回 1~2 吸入を 1 日 3 回) の吸入を行うべきである。吸入 β 刺激薬は周術期の患者で症状や喘鳴が聴取された場合に必要に応じて使用する。但し吸入の場合には人工呼吸器回路や気管チューブに付着する可能性があり、毎回の投与量は通常の 2-4 倍必要とする。また、術直後などにはネブライザーを用いて行う。通常使用していないならばテオフィリンを手術のために投与すべきではない。COPD 患者で、気管支拡張薬によっても、喘鳴が持続していたり、機能の改善が認められない場合には、周術期にステロイドで治療を行う¹³⁾。

4-3) 喘息

コントロールの悪い喘息は術後呼吸器合併症のリスク因子であるが、コントロールが良好な場合にはリスクの増加はほとんどない¹⁵⁻¹⁶⁾。喘鳴は手術前に β 刺激薬で最小にしておくべきで、周術期はネブライザーなどで用いることができる。

アメリカ喘息教育プログラムのコンセンサスステートメント(The National Asthma Education Program consensus statement)では、喘鳴、痰を伴った咳、胸部絞扼感、息切れを伴った喘息患者には、通常の外来治療として周術期のコルチコステロイドの全身投与を勧めている¹⁴⁾。コルチコステロイドの全身投与はピークフローや FEV₁(一秒)が予測あるいは最善の場合の 80%未満の場合に使用すべきである。

20mg 以上のプレドニンを過去 6 ヶ月以内に 3 週間以上内服していた患者では、視床下部—下垂体—副腎機能の抑制が生じていると考える。3 週間以内のグルココルチコイドの内服であれば投与量にかかわらず、また、5mg/day 未満のプレドニンあるいは相当量であれば長期間投与でも、そのような抑制は生じない。グルココルチコイドの投与量や期間がその中間の場合には視床下部—副腎系に対する作用は不明確なので、術前に精査をしたほうがよいかもしれない。

4-4) 術前抗菌薬

膿性痰など痰の性状の変化が認められる患者など、臨床的に明らかな呼吸器感染を認める患者にのみ、抗菌薬を投与すべきである¹²⁾。気管支拡張症や免疫不全など他の合併症を伴っている場合を除いては、安定している COPD や喘息患者に抗菌薬の投与は有用ではない。

一方、術前の予防的抗菌薬投与は呼吸器合併症の減少をきたさず、予後も改善しないばかりか、肺炎を生じた時には耐性菌の頻度を増すので、行うべきではない¹⁸⁻¹⁹⁾。

4-5) 上気道感染

上気道のウィルス感染がある場合に手術を行うと呼吸器合併症の頻度が増加するか否かについては十分な研究がないが、通常、上気道のウィルス感染がある場合には手術を延期するのが賢明であろう²¹⁾。

4-6) 患者教育

咳、スパイロメトリー、深呼吸などの肺拡張手技を術前に患者に十分教えておくべきである²²⁾。術後に疼痛や鎮静下の患者にこれらの手技の必要性を理解してもらうことはずっと困難である。

5. 術中対策

麻酔方法や筋弛緩薬はともに術後呼吸器合併症発生頻度に関連する。高リスク患者ではできるだけリスクの少ないものを選択すべきである。肺動脈カテーテルはリスクを減少させない。

5-1) 麻酔の種類

全身麻酔と脊椎麻酔や硬膜外麻酔での呼吸器合併症発生頻度に関しては研究によって異なっているが、システマティックレビューにより、脊椎麻酔や硬膜外麻酔は全身麻酔と比較して肺炎の頻度を39%、呼吸器合併症を59%減少することが明らかになっている²⁵⁾。術後呼吸器合併症の高リスク患者では可能であれば、脊椎麻酔や硬膜外麻酔を勧めるべきである。

5-2) 筋弛緩薬の種類

長時間作動の筋弛緩薬であるパンクロニウム（ミオブロック^R）はベクロニウム（マスキュラックス^R）などの中間作動薬であるよりも術後神経筋弛緩作用が残存し、低換気から術後呼吸器合併症の発生頻度を増加させる²³⁻²⁴⁾。7020例の prospective な無作為化でない研究により、前者での発生頻度は11%、後者は3%であった²⁵⁾。その後に行われたRCTでもパンクロニウム群での呼吸器合併症発生頻度は後者の4倍であった²⁶⁾。

5-3) 手術時間

手術が3-4時間以上の場合には呼吸器合併症発生頻度が増加する^{25, 27-29)}。2時間以内の場合には8%の呼吸器合併症であったが、4時間以上の場合には40%であった²⁹⁾。例えば、高リスク患者では、可能であれば、より簡単な手技の短時間の手術を考慮すべきである。

上腹部、腹部大動脈、胸部の手術は術後呼吸器合併症の高リスク群であり^{4, 29-30)}、手術のリスクを有意に下げることがない術後呼吸器合併症の高リスク群では、手術手技の変更も考慮されるべきである。高リスク患者の急性胆嚢炎では開腹手術よりも腹腔鏡下胆嚢摘出術を考慮すべきである。

6. 術後対策

術後の対策には肺拡張手技、適切な鎮痛、呼吸促進薬がある。

6-1) 肺拡張手技

ある患者群では種々の手法による肺拡張療法、胸部理学療法、深呼吸訓練、スパイロメーター、間歇的または持続的呼気終末陽圧換気などによる術後呼吸器合併症の減少効果が示されている。これらの手技の目的は吸気努力によって肺の容量を増大させることである。

6-1)-a) 深呼吸、スパイロメトリー

深呼吸訓練とスパイロメトリーは術後呼吸器合併症のリスクをほぼ半減する。172 症例の腹部手術での prospective な研究では、スパイロメトリーまたは介助者とともに深呼吸を行った群での呼吸器合併症は 22%、行わなかった群では 48%であった²²⁾。368 例の腹部手術例で、深呼吸訓練の有無による RCT では、行った群では 6%、行わなかった群では 27%であった³²⁾。

一方、低リスク患者群でのスパイロメトリーと深呼吸の比較では差がなく³³⁾、高リスク群 (ASA 1 以上または年齢 60 歳以上) で、スパイロメトリー以外に肺理学療法を加えるか否かで RCT により検討したところ、肺理学療法を追加することにより、合併症の頻度は有意ではないが 19%から 13%に減少した³³⁾。

14 研究のメタアナリシスでは術後の呼吸器合併症発生率は介入を行わない場合に比べて Odds 比はスパイロメトリーで 0.44、深呼吸訓練で 0.43 であった³⁴⁾。また、低リスク患者ではこの効果は少ないという報告がある^{33, 35)}。

6-1)-b) 間欠的陽圧換気

間欠的陽圧換気(Intermittent positive pressure breathing, IPPB)は 1960 年代から 70 年代にかけて行われたが、他の方法より合併症が多かった。Prospective な研究で、IPPB での呼吸器合併症の頻度はスパイロメトリーや深呼吸訓練と同等であることが示されたが、18%患者では腹満のために IPPB を中止せざるを得なかった²²⁾。さらに IPPB は他の肺拡張療法よりも高価であり、ルチーンに予防的に行うものではない。

6-1)-c) 持続的陽圧換気

持続陽圧換気(Continuous positive airway pressure (CPAP)は患者の努力が不要であるという利点があるが、今までのところ、CPAP とスパイロメトリーや深呼吸訓練との比較研究では術後合併症の抑制効果については一定の結果を示していない。肺拡張療法としての CPAP は、術後合併症の最初の予防的手段ではなく、無気肺が生じた後の方法として推奨されていたり³⁴⁾、通常の深呼吸訓練やスパイロメトリーができない患者に推奨されている。

推奨：通常よりも術後呼吸器合併症を生じるリスクが高い患者で胸部または上腹部の手術を行う場合には、深呼吸訓練やスパイロメトリーを行うべきである。上述のような患者群では CPAP は有効かも知れない。すべての介入法は手術前に患者に予め教えておくことによってより効果的である。

6-2) 鎮痛

術後の適切な鎮痛は早期離床や深呼吸をしやすくするため、術後呼吸器合併症を減少させると思われる。近年の研究では硬膜外麻酔による鎮痛に焦点が当てられ、全身投与による鎮痛と比較し、術後呼吸器合併症発生頻度の減少に関しては一定の結果が得られていないが、硬膜外麻酔によって術後の疼痛コントロールは改善した³⁹⁻⁴³⁾。

鎮痛効果に関する 65 の RCT のメタアナリシスによれば、硬膜外麻酔は麻薬の全身投与に比較し、呼吸器感染症発生率の相対危険率(relative risk: RR)は 0.36 (CI 0.21-0.65)、全ての呼吸器合併症発生率では RR 0.58 (0.42-0.80)と減少させた。麻薬の全身投与に比較し、硬膜外からの麻薬投与では有意差は示されなかったものの、呼吸器合併症発生率では RR 0.53 (CI 0.18-1.53)、全ての呼吸器合併症発生率では RR 0.51(0.20-1.33)であった⁴⁸⁾。

肋間神経ブロックによる呼吸器合併症の抑制効果については一定の結果は得られておらず、上述のメタアナリシスでも減少傾向はあるものも、有意差はなかった^{45,48)}。

推奨：術後の硬膜外麻酔や肋間神経ブロックは鎮痛コントロールを改善させた。硬膜外麻酔は呼吸器合併症を抑制し、肋間神経ブロックでは明確な効果は示されていない。しかし、両手技に伴うリスクは少なく、呼吸器合併症のリスクのある患者ではこれらを用いるべきである。

6-3) 呼吸刺激

ドキサプラム（ドプラム^R）は中枢並びに頸動脈洞化学受容体に作用し、呼吸を促進させる。術後におけるドキサプラム使用による呼吸器合併症の減少に関しては少数例での検討であり、一定の結果が得られていない^{46,47,49)}。ドキサプラムの効果は明確ではなく、高リスク患者に常時使用を勧めることはできない。今後の研究により効果が明確になるかも知れない。

7. まとめ

上腹部、胸部あるいは腹部大動脈手術患者で、さらに他に術後呼吸器合併症のリスク因子をもっている患者では以下の術後呼吸器合併症対策を施行することが望ましい。対策は術前から術後まで行い、最大限の効果をを得るために種々の方法を併用する。肺拡張手技に関する患者教育は術前に開催されなければならない。表 2-4 に対策を示す。

表 1

American Society of Anesthesiologists Classification of Preoperative Risk†

ASA class	Systemic disturbance	Mortality
1	Healthy patient with no disease outside of the surgical process	<0.03%
2	Mild to moderate systemic disease caused by the surgical condition or by other pathological processes, medically well-controlled	0.2%
3	Severe disease process which limits activity but is not incapacitating	1.2%
4	Severe incapacitating disease process that is a constant threat to life	8%
5	Moribund patient not expected to survive 24 hours with or without an operation	34%
E	Suffix to indicate emergency surgery for any class	increased

†Adapted from Cohen, MM, Duncan, PG, Tate, RB, JAMA 1988;260:2859.

表 2 術前対策

確実に有効な対策

- ・ 手術 8 週間前までに禁煙
- ・ 臨床的に明らかな全ての COPD 患者でのイプラトロピウム(アトロベント)の吸入
- ・ 喘鳴や呼吸困難がある COPD または喘息患者での β 刺激薬吸入
- ・ COPD 患者または喘息患者でもととの最善の状態出ない場合やや気道閉塞が最大限解除されていない場合での、周術期の全身ステロイドで治療
- ・ 上気道感染がある場合には手術を延期する
- ・ 感染性の痰が認められる患者での抗菌薬を投与
- ・ 肺拡張療法の患者教育

表 3 術中対策

確実に有効な対策

- ・ 可能であれば、手術が 3-4 時間未満の手術方法
- ・ 麻酔時間を最短にする
- ・ 可能であれば、上腹部や胸部の手術を回避する
- ・ 可能であれば、開腹術ではなく腹腔鏡下手術に変更する
- ・ 高リスク患者では硬膜外麻酔や神経ブロックを使用する
- ・ 高リスク患者では全身麻酔ではなく硬膜外や脊椎麻酔を使用する
- ・ 高リスク患者では筋弛緩薬としてはパンクロニウムの使用を避ける

表 4 術後対策

確実に有効な対策

- ・ 高リスク患者では深呼吸訓練やスパイロメトリーを行う
- ・ 全身麻酔薬ではなく、硬膜外麻酔による鎮痛

恐らく有効な対策

- ・ 持続陽圧換気(CPAP)
- ・ 肋間神経ブロック

有効かも知れない対策

- ・ 術後のドキサプラム

有効ではない対策

- ・ 初期の呼吸器合併症の予防のための IPPB

文献

1. Lawrence, VA, Hilsenbeck, SG, Mulrow, CD, et al. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. J Gen Intern Med 1995; 10:671.
2. Pedersen, T. Complications and death following anaesthesia. Dan Med Bull 1994; 41:319.
3. Hall, JC, Tarala, RA, Hall, JL, et al. A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. Chest 1991; 99:923.
4. Gracey, DR, Divertie, MB, Didier, EP. Preoperative pulmonary preparation of patients with chronic obstructive pulmonary disease; a prospective study. Chest 1979; 76:123.
5. Wightman, JA. A prospective study of the incidence of postoperative pulmonary complications. Br J Surg 1968; 55:85.
6. Wheatley, IC, Hardy, KJ, Barter, CE. An evaluation of preoperative methods of preventing postoperative pulmonary complications. Anaesth Intensive Care 1977; 5:56.
7. Warner, MA, Divertie, MB, Tinker, JH. Preoperative cessation of smoking and pulmonary complications in coronary artery bypass patients.

- Anesthesiology 1984; 60:380.
8. Tarhan, S, Moffitt, EA, Sessler, AD, et al. Risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery* 1973; 74:720.
 9. Warner, MA, Offord, KP, Warner, ME, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: A blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:609.
 10. Moller, AM, Villebro, N, Pedersen, T, Tonnesen, H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359:114.
 11. Stein, M, Cassara, EL. Preoperative pulmonary evaluation and therapy for surgery patients. *JAMA* 1970; 211:787.
 12. Celli, BR. Perioperative respiratory care of the patient undergoing abdominal surgery. *Clin Chest Med* 1993; 14:253.
 13. Gold, MI, Helrich, M. A study of complications related to anesthesia in asthmatic patients. *Anesth Analg* 1963; 42:238.
 14. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education Program Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Part X. Special considerations. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:523.
 15. Kabalin, CS, Yarnold, PR, Grammer, LC. Low complication rate of corticosteroid-treated asthmatics undergoing surgical procedures. *Arch Intern Med* 1995; 155:1379.
 16. Pien, LC, Grammer, LC, Patterson, R. Minimal complications in a surgical population with severe asthma receiving prophylactic corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:696.
 17. Oh, SH, Patterson, R. Surgery in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:345.
 18. Thulbourne, T, Young, MH. Prophylactic penicillin and postoperative chest infections. *Lancet* 1962; 2:907
 19. Feeley, TW, du Moulin, GC, Hedley-White, J, et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. *N Engl J Med* 1975; 293:471.
 20. Tait, AR, Knight, PR. The effects of general anesthesia on upper respiratory tract infection in children. *Anesthesiology* 1987; 67:930.
 21. Fennelly, ME, Hall, GM. Anaesthesia and upper respiratory tract infections – a non-existent hazard? *Br J Anaesth* 1990; 64:535.
 22. Celli, BR, Rodriguez, KS, Snider, GL. A controlled trial of intermittent positive pressure breathing, incentive spirometry, and deep breathing exercises in preventing pulmonary complications after abdominal surgery. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:12.
 23. Bevan, DR, Smith, CE, Donati, F. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69:272.
 24. Andersen, BN, Madsen, JV, Schurizek, BA, et al. Residual curarisation: A comparative study of atracurium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:79.
 25. Pedersen, T, Viby-Mogensen, J, Ringsted, C. Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:812.
 26. Berg, H, Viby-Mogensen, J, Roed, J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1095.
 27. Pedersen, T, Eliassen, K, Henriksen, E. A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34:144.
 28. Kroenke, K, Lawrence, VA, Theroux, JF, et al. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992; 152:967.
 29. Garibaldi, RA, Britt, MR, Coleman, ML, et al. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981; 70:677.

30. Brooks-Brunn, JA. Predictors of postoperative complications following abdominal surgery. *Chest* 1997; 111:564.
31. Brooks-Brunn, JA. Postoperative atelectasis and pneumonia. *Heart Lung* 1995; 24:94.
32. Fagevik Ols 始, M, Hahn, I, Nordgren, S, et al. Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* 1997; 84:1535.
33. Hall, JC, Tarala, RA, Tapper, J, et al. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: A randomised clinical trial. *Br Med J* 1996; 312:148.
34. Thomas, JA, McIntosh, JM. Are incentive spirometry, intermittent positive pressure breathing, and deep breathing exercises effective in the prevention of postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery? A systematic overview and meta-analysis. *Phys Ther* 1994; 74:3.
35. Schwieger, I, Gamulin, Z, Forster, A, et al. Absence of benefit of incentive spirometry in low-risk patients undergoing elective cholecystectomy. A randomized study. *Chest* 1986; 89:652.
36. Ingwersen, UM, Richter Larsen, K, Thodberg Bertelsen, M, et al. Three different mask physiotherapy regimens for prevention of post-operative pulmonary complications after heart and pulmonary surgery. *Intensive Care Med* 1993; 19:294.
37. Stock, MC, Downs, JB, Gauer, PK, et al. Prevention of postoperative pulmonary complications with CPAP, incentive spirometry, and conservative therapy. *Chest* 1985; 87:151.
38. Scuderi, J, Olsen, GN. Respiratory therapy in the management of postoperative complications. *Resp Care* 1989; 34:281.
39. Cuschieri, RJ, Morran, CG, Howie, JC, et al. Postoperative pain and pulmonary complications: Comparison of three analgesic regimens. *Br J Surg* 1985; 72:495.
40. Major, CP, Greer, MS, Russell, WL, et al. Postoperative pulmonary complications and morbidity after abdominal aneurysmectomy: a comparison of postoperative epidural versus parenteral analgesia. *Am Surg* 1996; 62:45.
41. Tsui, SL, Law, S, Fok, M, et al. Postoperative analgesia reduces mortality and morbidity after esophagectomy. *Am J Surg* 1997; 173:472.
42. Jayr, C, Thomas, H, Rey, A, et al. Postoperative pulmonary complications: epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology* 1993; 78:666.
43. Hjortso, NC, Neumann, P, Frosig, F, et al. A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:790.
44. Engberg, G, Wiklund, L. Pulmonary complications after upper abdominal surgery: their prevention with intercostal blocks. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:1.
45. Hashimi, H, Stewart, AL, Ah-Fat, G. Continuous intercostal nerve block for postoperative analgesia after surgical treatment of the upper part of the abdomen. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173:116.
46. Jansen, JE, Sorensen, AI, Naesh, O, et al. Effect of doxapram on postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery in high-risk patients. *Lancet* 1990; 335:936.
47. Steele, RJ, Walker, WS, Irvine, MK, et al. The use of doxapram in the prevention of postoperative pulmonary complications. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154:510.
48. Ballantyne, JC, Carr, DB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86:598.
49. Downing, JW, Jeal, DE, Allen, PJ, et al. I.V. doxapram hydrochloride and pulmonary complications after lower abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1977; 49:473.

DVT/PE 要因票

--

治療要因

1. 60歳以上かつ予定時間1時間以上の全身麻酔手術	2点
2. 40歳以上かつ予定時間3時間以上の全身麻酔手術	2点
3. 60歳以上で気腹を用いる手術	1点
4. 術後に下肢の運動を制限する必要がある (径大腿動脈動脈造影・血管内治療を含む)	1点
5. 術後などに水分制限下の安静を必要とする	1点

治療要因計 点 (A)

身体要因

1. 過去に、深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした事がある	5点
2. 血縁者に、深部静脈血栓症・肺塞栓症を起こした人がいる	3点
3. 過去に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある	4点
4. 血縁者に、急に膝から下が腫れて痛くなった事がある人がいる	3点
5. 凝固制御因子の異常を指摘されたことがある	5点
6. 3回以上連続して流産を繰り返したことがある	3点
7. 1日の大半をベッド上で過ごす	1点
8. あまり水分を取らない取らないように指示されている	1点
9. 妊娠している/ 経口避妊薬内服中である	1点
10. 1年以上ステロイドを内服している	1点

身体要因計 点 (B)

A + B = 点

A + Bが3点以上の場合には、血液凝固追加検査

異常の場合

ア. AT III, Protein C, Protein S活性値の測定 (注: 肝機能や経口抗凝固薬の影響を受ける)	5点
イ. D-Dimer (高値、かつ動脈瘤・左房内血栓など 動脈内血栓性疾患がない場合)	5点
ウ. 抗β2GPI抗体	5点
エ. 抗CL抗体 (PT正常範囲でかつ APTTが正常値以下の低下認められた場合)	5点

注: アからエの検査は、結果が出るまでに○日間かかります。

血液凝固追加検査に異常を認めた時

下肢静脈還流検査カラー Dopplerによる形態学的検査
または静脈還流機能検査を行う