

授与番号	乙第 789 号
------	----------

論文内容の要旨

Intraoperative increased plasma lactate concentration as a prognostic factor for liver transplant recipients: a retrospective cohort study

(肝移植 recipient の予後因子としての術中乳酸濃度上昇：後方視的コホート研究)

(畠山知規, 本郷修平, 熊谷基, 大畑光彦, 高原武志, 鈴木健二)

(Journal of Iwate Medical Association 73 巻, 1 号 令和3年4月掲載予定)

I. 研究目的

肝移植は末期肝疾患患者に対する救命的治療の1つとされているが、その術後成績は決して満足できるものとはいえない。本邦での肝移植は年間約400件施行されており、移植後の1年生存率は約80%である。肝移植術を施行された recipient の予後因子に関しては数多くの議論がなされてきており、様々な研究報告がある。Model for end-stage liver disease (MELD) score は肝不全の代表的指標の一つであり、肝生化学検査と共に移植肝の機能を反映するものとして報告されている。また、血中乳酸濃度 (Lac) および酸塩基バランスが移植肝機能の指標になるという報告もある。しかし、肝移植 recipient の周術期管理、特に麻酔管理上明らかに有用な指標とされているものはない。肝移植 recipient において、術中移植肝の再灌流後に Lac が上昇し続ける症例では酸塩基バランスの崩れによる循環動態の不安定性等により麻酔管理に難渋するという報告が散見される。このことから、われわれは Lac の実測値ではなく Lac 上昇率に着目した。

本研究の目的は肝移植 recipient の周術期管理上最も正確な予後因子となる指標を明らかにすることにより、肝移植の適切な麻酔管理法を確立することである。

II. 研究対象ならびに方法

肝移植 recipient の周術期臨床データを生存群と非生存群との間で後方視的に比較した。

当施設にて2012年1月～2017年12月の期間に生体肝移植術を受けた非代償性肝硬変患者を電子カルテおよび麻酔記録より抽出した。16歳未満の患者、再移植患者および術中大量出血で死亡した患者は除外した。43名の肝移植 recipient が対象となった。生存群の術後平均入院期間が約90日であったことから、対象患者を術後90日での生存群(1群, n=34)と術後90日以内の死亡群(2群, n=9)に振り分けた。

患者背景(年齢・性別・身長・体重・BMI・肝移植の適応疾患)、麻酔中データ(麻酔時間・手術時間・水分出納)、周術期検査データ(血液ガス分析・血球数・凝固機能検査・血液生化学検査・MELD score・Lac 上昇率; $Lac \text{ 上昇率} = \frac{(\text{手術終了時 Lac}) - (\text{再灌流直後 Lac})}{\text{再灌流直後 Lac}}$)について群間比較すると共に、回帰分析により術後死亡に関連する指標について検

証した.

連続変数は正規性の検定 (Shapiro-Wilk test) の後, 中央値 (四分位偏差) または平均値 ± 標準偏差で示した. また, カテゴリー変数は患者数で示した. 群間比較には Mann-Whitney U test または Student's t-test および Chi-square test を, 回帰分析には logistic 法を用い, $P < 0.05$ を有意とした.

III. 研究結果

1. 術後 90 日生存率は, 79.1%であった.
2. 術前の血中尿素窒素濃度 (BUN) と MELD score は 2 群で有意に高く, 血中 Cl⁻濃度 (Cl) は 2 群で有意に低かった ($P < 0.05$).
3. 麻酔導入後・手術終了時・集中治療室入室時の BUN は 2 群で有意に高かった ($P < 0.05$).
4. 患者背景, 肝移植の適応疾患, 麻酔中データおよび他の周術期検査データに群間差はなかった.
5. 麻酔中の Lac に群間差はなかったが, 移植肝再灌流後から手術終了時の Lac 上昇率は 2 群で有意に高かった ($P < 0.05$).
6. 麻酔前・中・後における群間比較で P 値が最も低かったデータ; 麻酔前: MELD score・麻酔中: Lac 上昇率・麻酔後: BUN に分けて施行した logistic 回帰分析では Lac 上昇率のみが 90 日死亡と有意に関連した (Odds 比=6.117, 95%信頼区間=1.002-37.351, $P=0.048$).

IV. 考 按

本研究では肝移植 recipient の術後 90 日生存群と死亡群との間で周術期のいくつかの臨床データ (BUN, MELD score, Cl, Lac 上昇率) において群間差を認めたが, 90 日死亡に明らかに関連するものは移植肝再灌流後から手術終了時の Lac 上昇率のみであった. 乳酸は主に肝臓で代謝されるため, 肝不全があるとその血中濃度は上昇する. 加えて, 傷害された肝臓は細胞代謝の老廃物である乳酸の産生源ともなる. 術中 Lac が上昇し続ける症例は予後が悪く, これは移植肝への血流不全または移植肝の機能不全によるものと考えられる.

肝移植 recipient において移植肝再灌流後 Lac が上昇し続ける症例では細心の注意を要し, Lac 上昇を抑制する適切な麻酔管理について検討することが今後の課題である.

V. 結 語

肝移植の術中, 移植肝再灌流後の Lac 上昇率は肝移植 recipient の予後因子であり, 麻酔管理上有用な指標となりうることが示唆された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 佐々木 章 (外科学講座)

副査 教授 滝川 康裕 (内科学講座消化器内科肝臓分野)

副査 教授 鈴木 健二 (麻酔学講座)

わが国においても肝移植は末期肝疾患の根治的治療法と位置付けられているが、肝移植レシピエントの予後因子に関しては多くの議論がなされている。肝移植レシピエントの救命と安全性向上を目的とした麻酔管理における危険因子については、確立されていないのが現状である。

本研究では、肝移植レシピエント43名の周術期データを電子カルテと麻酔記録より取得し、後方視的に生存群と非生存群とで麻酔管理上の予後因子を検討した。その結果、移植肝再灌流後から手術終了時の血中乳酸濃度の上昇率は非生存群で有意に高く、乳酸濃度上昇率のみが90日死亡と有意に関連する予後因子であることを見出した。

本論文は、今後、肝移植レシピエントの麻酔管理では、移植肝再灌流後の血中乳酸濃度の上昇率をモニタリングすることにより、肝移植レシピエントの生存率をさらに向上させる可能性を持つ学術的価値の高い研究であり、学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

肝移植の麻酔管理に関する知識、肝移植レシピエントの合併症・死因と乳酸濃度上昇との臨床的意義、臨床研究の手法、データ解析とその解釈についての試問を行い、適切な解答を得た。英語の試験にも合格し、学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作などの研究不正はないことを確認した。

参考論文

- 1) 手術室入室後患者の状態が悪く脳死肝移植を断念した1症例 (畠山知規, 他5名と共著). 麻酔 63巻, 3号(2014):p350-352.
- 2) 気管・気管支ステント留置術の麻酔管理 (畠山知規, 他28名と共著). 臨床麻酔 38巻, 10号(2014):p1441-1445.