

論文の内容の要旨

論文題目 生体肝移植術後呼吸器合併症に対する

非侵襲的換気療法の検討

指導教員 山本 一彦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 18 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

茆原 雄一

[背景]

肝移植は非代償性肝硬変・急性肝不全・肝細胞癌などに対する治療法として確立されているが、本邦においては肝移植の大部分が生体肝移植によって行われている。しかし肝移植後の呼吸器合併症の頻度は高率であり院内死亡に対する危険因子と報告されている。

非侵襲的換気療法 (Noninvasive ventilation, NIV) は臓器移植後の呼吸不全を含む急性呼吸不全に対する呼吸管理法として有用である。しかし NIV

療法の治療成否が院内死亡に寄与するかについては十分に検討されておらず、予後が特に悪いとされる重症例に対する NIV の有用性についても検討がされていない。

本論文ではまず特に予後が悪いとされる重症肝肺症候群における周術期呼吸管理としての NIV の有用性を報告する。肝肺症候群は肝疾患、肺内血管拡張に伴う低酸素血症に特徴づけられる疾患群であり、根本的治療として確立されているものは肝移植のみであるが、術前の室内気吸入時動脈血酸素分圧 (Partial pressure of arterial oxygen, PaO₂) が 60 Torr 以下の重症例は肝移植後の生存率が低いことが示されている。

我々は術前 PaO₂ 48.8 Torr の重症肝肺症候群の 4 歳男児に対し、肝移植後呼吸管理に NIV を使用した。肝移植後、患者は高濃度酸素投与にも関わらず低酸素血症を呈したが、NIV を導入後速やかに呼吸不全は改善した。その後、この経験から重症肝肺症候群患者 4 名に対し肝移植後呼吸管理に NIV を使用し、良好な術後経過を得たので報告する。

次に生体肝移植術後呼吸器合併症に対する NIV 療法の有用性を検討した。NIV 療法の治療成否が院内死亡と関連することが報告されており、特に免疫抑制状態の患者群において、NIV 療法が失敗に終わった場合の院内死亡率は非常に高いと報告されている。しかし肝移植後の呼吸器合併症に対する NIV 療法の有用

性を多数例で検討した報告はなく、NIV療法の治療成否が院内死亡に影響を与えるか否かについても知られていない。そこで本研究において、肝移植後呼吸器合併症に対するNIV療法の治療成否が院内死亡に対する独立した危険因子であるか否かを多数症例でレトロスペクティブに検討した。

[方法]

①. 重症肝肺症候群における周術期NIV療法の検討

2003年6月から2009年3月までの期間で生体肝移植術が施行された441名のうち、診断基準に基づき10名(2.3%)が肝肺症候群と診断された。このうち連続した術前PaO₂ 60 Torr以下の重症肝肺症候群5症例すべてに対し肝移植後の周術期管理にNIVを使用した。5症例中4症例はPaO₂が50 Torr以下であり、肺血流シンチにおけるシャント率が40%以上であった。

②. 生体肝移植後呼吸器合併症に対するNIV療法の有用性の検討

1999年8月から2008年7月までに京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科にて、13歳以上の532名の患者に対し生体肝移植術が施行され、術後呼吸器合併症を併発した200名(37.6%)に対しNIV療法を施行した。200名の患者のうち、21名は呼吸状態に関わらず再手術のためにNIV療法を中止したため除外することとし179名を対象とした。

NIV 療法の治療成否に関しては、胸部レントゲン異常を含む患者の呼吸状態が改善したため NIV 療法を中止することができた患者群を Success group、再挿管または NIV 療法によるいくつかの合併症により継続不能となった患者群を Failure group と定義した。

[結果]

①. 重症肝肺症候群における周術期 NIV 療法の検討

症例 1 は先天性胆道閉鎖症の 4 歳男児であり、術前の室内気吸入時の PaO₂ は 48.8 Torr であった。生体肝移植術施行後、全身状態は安定しており術後 1 日目に抜管したが高濃度酸素投与下でも経皮的酸素飽和度 (percutaneous oxygen saturation, SpO₂) は 90%以下と著しい低酸素血症の遷延を認めた。そのため術後 9 日目に NIV を導入した。NIV 導入後、動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度比 (PaO₂/ Fraction of inspired oxygen, F_IO₂) は 75.4 から 179.2 に改善し呼吸数は 45 回/分から 34 回/分に減少した。その後、呼吸状態は安定し術後 34 日目に NIV から離脱、術後 83 日目に退院となった。

症例 1 の経験から術前室内気吸入時 PaO₂ 60 Torr 以下の重症肝肺症候群 4 症例に対し、肝移植後呼吸管理のため抜管後直ちにまたは早期に NIV を施行した。4 症例は症例 1 のような頻呼吸・低酸素血症の増悪を認めず、また症例 1 を

含む 5 症例すべては、再挿管・術後感染症・再手術といった合併症は認めず退院することができた。

②. 生体肝移植後呼吸器合併症に対する NIV 療法の有用性の検討

NIV 導入基準別の人数は、 $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ 250 未満が 95 名 (53.1%)、動脈血二酸化炭素分圧 (Partial pressure of arterial carbon dioxide, PaCO_2) 45 Torr 以上が 40 名 (22.3%)、呼吸数 25 回/分以上が 28 名 (15.6%)、一葉以上の無気肺が 31 名 (17.3%)、コントロール不能または大量の胸水が 96 名 (53.6%)、その他が 27 名 (15.1%) であった。

NIV 治療結果は Success group が 127 名、Failure group が 52 名で、Failure group 52 名のうち 36 名が再挿管、16 名が NIV 継続不能であった。再挿管となった 36 名中 30 名が呼吸器系合併症によるものが原因であった (13 名が肺炎、12 名が排出困難な粘性喀痰)。また NIV 継続不能となった 16 名のうち 7 名が結果的に再挿管となりこのうち 5 名が院内死した。院内死は Success group が 8 名 (6.3%) に対し Failure group は 22 名 (42.3%) であった ($p < 0.0001$)。院内死亡に対する各因子の単変量解析の結果、11 の因子が院内死亡と有意に関連していた。これら 11 因子による変数選択的多変量解析では、術前 ICU 管理 (odds ratio [OR] 3.52; $p=0.005$)、術前感染症合併 (OR 4.22; $p=0.007$)、術後総ビリルビン高値 (OR 1.05; $p=0.004$)、および NIV failure (OR 3.24; $p=0.009$)

が院内死における独立した危険因子であった。

[考察]

本研究のオリジナリティとしては、まず重症肝肺症候群の術後低酸素血症に対する NIV の有用性を示した初めての報告である点である。本研究の結果から肝移植後の NIV 使用は従来の酸素療法などと比べ、より効果的に低酸素血症をコントロールでき、再挿管・術後感染症といった深刻な合併症を回避し、重症肝肺症候群の患者の移植後死亡率を改善する可能性があると考えられ、新しい周術期呼吸管理法になり得ると考える。また生体肝移植後呼吸器合併症に対する NIV 療法の有用性の検討ではレトロスペクティブではあるものの、最も多数の肝移植後の患者を対象として行った研究であり、再挿管または NIV 継続不能による NIV failure が院内死亡における独立した危険因子であることが初めて示された。

①. 重症肝肺症候群における周術期 NIV 療法の検討

本研究の結果、肝移植後の NIV 使用は酸素療法などと比べ、より効果的に低酸素血症をコントロールでき、再挿管・術後感染症といった深刻な合併症を回避し、重症肝肺症候群患者の移植後死亡率を改善する可能性があると考え

られる。

肝肺症候群患者における術後低酸素血症の要因として、周術期の輸液過多・無気肺・胸水や腹部膨満による拘束性肺障害などが挙げられる。これらに加え、肝肺症候群の低酸素血症の特徴として低酸素性血管攣縮の障害を伴った肺血管緊張の減少または消失は術後低酸素の要因になると考えられる。しかしながら NIV はこれらの要因が存在するにも関わらず酸素化を改善することができた。

我々は以前に生体肝移植後の 21 名の肝肺症候群について報告したが、このうち 14 名が術前室内気吸入下の PaO₂ 60 Torr 以下であり、周術期に NIV 療法は施行されなかった。本研究の患者と比較し重症度などに差は認められなかったが、14 名中 11 名 (78.6%) が再挿管となりこのうち 6 名が院内死となった。周術期管理の改善が本研究との結果の差に影響を及ぼしているかもしれないが、術前低酸素は予後の重要な予測因子であり、肝移植後の NIV 使用が再挿管の回避を通して院内死の減少に寄与したと考える。

また 14 名中 11 名は術後感染症を併発したが本研究の患者では認めなかった。低酸素血症が細菌感染への抵抗性を減弱させることが示唆されており、酸素化の改善が術後創感染を予防することも報告されている。従って我々は NIV 導入による早期の酸素化改善が術後感染症を予防し得ると考えている。

本研究の結果、重症肝肺症候群の肝移植後呼吸管理において、NIV は深刻な術後合併症を回避することで予後を改善する可能性があることが示されたので、我々はこれらの患者に対して抜管後早期に NIV を使用すべきと考える。

②. 生体肝移植後呼吸器合併症に対する NIV 療法の有用性の検討

NIV failure のうち再挿管の患者は 36 名であったが、その原因の大部分は肺炎や排出困難な粘性喀痰による呼吸器系合併症であった。Golfieri らは肝移植後の患者において再挿管の原因で最も高頻度だったのは肺炎であり、再挿管は生存率低下と有意に関連していたと報告している[15]。自力喀出困難な粘性喀痰に対しては、Squeezing（呼気圧迫法）などによる肺理学療法や器械による排痰介助の併用が有用である可能性がある。また NIV failure の患者 52 名のうち 16 名が NIV 継続不能であったが、NIV 中止後 7 名が再挿管となりそのうち 5 名が院内死している。NIV 療法に伴う圧力や気流に対する患者の不快感を軽減するような新しい器械やヘルメットマスクのような新しいインターフェースにより、NIV の継続率が改善し成功率向上の一助になる可能性があると考ええる。

本研究において気胸・低血圧・誤嚥性肺炎といった NIV 療法に伴う深刻な合併症は認めなかった。また本研究の患者群は肝移植術前から比較的重症であったが NIV 成功率は 70.9%であり、これは以前の報告における免疫抑制患者における NIV 成功率と同等ないし高値であった。本研究の結果から NIV 成功が

肝移植後合併症コントロールのキーファクターの一つと考えられ、NIV療法に伴う深刻な合併症を認めなかったことから、患者の呼吸状態が悪化しすぎる前に早期にNIVを導入することが成功率の向上に寄与する可能性があると考えられた。