

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 元年 6 月 12 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09056

研究課題名 (和文) 鎮静下内視鏡的粘膜下層剥離術中のポリソムノグラフィーを用いた呼吸管理法の確立

研究課題名 (英文) Establishment of respiratory management using polysomnography during endoscopic submucosal dissection under sedation

研究代表者

上里 昌也 (Uesato, Masaya)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：70436377

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 3,700,000 円

研究成果の概要 (和文) : 睡眠時無呼吸症候群(SAS)の診断に使用されるポリソムノグラフィー(PSG)を用いて、鎮静下胃内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)中の患者呼吸状態を把握し安全な術中管理システムを構築した。PSGは酸素飽和度より鎮静下ESD患者呼吸障害の詳細かつ早期検出を可能とした。またSAS有の群で有意に呼吸抑制を来し、SASの重症度が増すほど呼吸抑制の頻度が高くなった。術前スクリーニングとして簡易PSGとSTOP質問票を用いて術中無呼吸低呼吸指数(AHI)との関係を比較した。STOP問診票も術前AHIと同様に鎮静下ESDにおける呼吸抑制に影響を与える独立した因子であり、術前スクリーニングとして有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化管内視鏡による手術は、将来的に更に高度化し長時間に及ぶことが予想される。しかし、消化管内視鏡手術は鎮静下に行われるため呼吸抑制を主とした呼吸器合併症を伴い、今後益々リスクが高まることが予想される。新たな呼吸モニタリングとしてポリソムノグラフィーは、酸素飽和度測定よりも詳細かつ早期に呼吸障害を検出でき鎮静下消化管内視鏡手術中患者呼吸管理に期待される。これはポリソムノグラフィーが換気状態を把握できることに起因する。また、鎮静下内視鏡手術前に、呼吸障害のリスクの高い患者をごく簡単なSTOP問診表と簡易PSGで選別できるということは有意義であり、全身麻酔管理選択の一助になる可能性がある。

研究成果の概要 (英文) : Intraoperative patient's respiratory status could reveal during endoscopic submucosal dissection (ESD) under sedation by using polysomnography (PSG), which is used for diagnosis of sleep apnea syndrome (SAS), and we established a safe management system. PSG could make the detection of ESD patient's respiratory disturbances under sedation more detail and earlier than oxygen saturation. Respiratory disturbances occurred significantly in the group with SAS, and the frequency of respiratory disturbances increased as the severity of SAS increased. Moreover, we compared the relationship between intraoperative apnea hypopnea index (AHI) and simple PSG, STOP questionnaire as preoperative screening. Similar to preoperative AHI, the STOP questionnaire is also an independent factor that affects respiratory disturbances in ESD patients under sedation and was useful as a preoperative screening.

研究分野：消化器内科学

キーワード：周術期管理 鎮静 呼吸障害 モニタリング 睡眠時無呼吸症候群 内視鏡的粘膜下層剥離術

様 式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

## 1. 研究開始当初の背景

粘膜病変と診断された早期胃癌・食道癌の内視鏡治療は、病巣を一括切除できる方法として内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection:ESD)が普及してきた。手術といっても低侵襲性から全身麻酔法でなく麻酔深度の浅い簡便な鎮静法で施行されている。鎮静法は手術室でなく検査室で済み、かつ術者が鎮静も兼任することが多い。一方、内視鏡下手術としては高度な技術を要し、長時間に及ぶなどの結果、低侵襲治療であるはずの ESD が状況によっては低侵襲とはいいかねる場合がある(Naruse M, et al, Digestive Endoscopy 15, S2-4, 2007)。2003～2007 年の消化器内視鏡関連の偶発症に関する全国調査によると、全偶発症数のうち鎮静剤による前処置関連事故数の割合が 35%と最も多く、死亡例も報告されている(芳野純治ほか、Gastroenterol Endoscopy 52, 95-103, 2010)。さらに、米国麻酔科学会が発表した手術室以外での鎮静に関する偶発症と死亡例の報告は手術室と比較して多く、それらの原因に関してはほとんど呼吸器系によるものであった (Wehrmann T, et al, Scand J Gastroenterol 43, 368-74, 2008)。現在、鎮静下 ESD 中の呼吸モニタリングとして、パルスオキシメーターが一般的に用いられている。しかしパルスオキシメーターで測定できる酸素飽和度は、その時点の酸素化の指標であり換気状態を把握できない。そこで酸素化ではなく換気状態を連続的かつリアルタイムに評価できるモニタリングとして睡眠時無呼吸症候群の診断に使用されているポリソムノグラフィ（以下、PSG）が有用ではないかと考えた。この機器には呼吸をモニタリングするため鼻孔気流センサー、胸部バンド、腹部バンド、パルスオキシメーター、脳波等が含まれる。PSG は、呼吸 1 回の状態まで詳細に観察できる特徴がある。近年では鎮静下 ESD に対し、プロポフォールを使用する施設が増えてきている。プロポフォールは効果発現と消失までの時間が極めて短く、いわゆる切れの良い薬剤と言われている。しかし、従来使用されてきたミダゾラムと比べ呼吸抑制の副作用が強く、鎮静安全域が狭い。こうした薬剤においても、より一層呼吸モニタリングの重要性が高まるものと考えられる。従って、周術期管理の中で鎮静下 ESD 中の患者の呼吸状態を即時かつ継続的に把握できるモニタリングの必要性を強く感じ、本研究の立案に至った。

## 2. 研究の目的

鎮静法で ESD を施行する早期胃癌患者を対象に、術前に簡易 PSG、STOP 問診票を施行し、睡眠時無呼吸症候群（SAS）の重症度を評価した。次に PSG で術中連続的に測定し呼吸状態を評価する。一方で同時に、麻酔中の意識レベルの評価機器である BIS モニター(Bispectral index monitor) と PSG の脳波を用いて、術中の覚醒状態（意識の抑制状態）を経時的に測定した。更には術後安静時の呼吸状態を簡易 PSG で計測し以下の検討を行うことを目的とした。

- （1） プロポフォールを用いた鎮静下 ESD 中患者呼吸障害の有無を見出す。
- （2） （1）で見出せた患者呼吸障害を、従来の呼吸モニタリング法であるパルスオキシメーターで把握可能なのかを検討する。
- （3） また呼吸障害の発見時期において PSG とパルスオキシメーターではどちらが早いのかを比較する。
- （4） ESD 患者の PSG 測定において、術前通常睡眠時と鎮静下 ESD 時の呼吸障害を比較する。これより、ESD 中に起こり得る呼吸障害の高リスク患者の特徴を見出す。
- （5） 鎮静下術後患者の呼吸状態を観察する。
- （6） PSG で把握できた呼吸障害の発生時において、脳波と BIS モニターを指標とした患者

意識状態を観察する。

これらの研究結果から、早期胃癌 ESD 予定患者の術前睡眠時 PSG 結果を基に、鎮静下 ESD 中の呼吸障害の高リスク患者を抽出できる。これにより高リスク患者への全身麻酔への提案などが行える。また、鎮静下 ESD 中の PSG モニタリングで早期かつ詳細な呼吸障害を把握でき、その迅速な対処の可能性が期待できる。更には現在管理の重要性が言及されていない術後呼吸状態を解明し、鎮静下呼吸状態の周術期管理を網羅できると考えた。

### 3. 研究の方法

本研究の遂行のため、以下を計画した。

#### (1) PSG を用いたプロポフォール下早期胃癌 ESD 患者呼吸障害の検出の試み

プロポフォールを用いた鎮静下にある ESD 患者に PSG のモニターとパルスオキシメーターで測定し検出できる呼吸障害の頻度、パターン、検知までの時間などを比較する。

#### (2) 鎮静下 ESD 患者の呼吸障害ハイリスク因子検出の試み

鎮静下 ESD 前の患者に簡易 PSG と STOP 問診票を施行し、ESD 中呼吸障害の頻度別に解析する。呼吸障害高リスク患者の特徴を把握することで ESD 予定患者への良好な鎮静、麻酔法の提言を試みる。

#### (3) 鎮静下 ESD 患者の術後（覚醒後）呼吸状態の観察

ESD 後に覚醒と判断された患者の病室安静時における呼吸状態を簡易 PSG で連続的に観察する。

#### (4) 鎮静下 ESD 患者の呼吸障害、または呼吸障害改善時の意識状態の把握の試み

PSG のモニターには脳波測定も含まれていることから、鎮静下にある患者の呼吸障害発生や改善時における覚醒状態の有無を脳波と BIS にて判断する。

### 4. 研究成果

#### (1) PSG は換気状態をリアルタイムに把握でき、パルスオキシメーターと併用することで

周術期呼吸モニタリングに有用。

PSG は一呼吸ずつの換気状態を、それぞれの呼吸波形から視覚的にかつリアルタイムにとらえられた。プロポフォール鎮静下の呼吸障害は、PSG がパルスオキシメーターの約 6.8 倍の検出力を示した。また PSG は閉塞性と中枢性呼吸障害の鑑別も可能で、閉塞性は中枢性の約 4.7 倍を占めていた。更に PSG は酸素飽和度の低下前 100 秒程度で検出できる特徴も見いだせた。これらの詳細な鎮静下呼吸障害を把握できるということは、術中の呼吸障害に対して早期検出と呼吸障害別の対処が可能になると考えた。

#### (2) 術前 SAS の重症度が大きいと鎮静下呼吸障害も大きくなる

SAS の診断に用いる簡易 PSG と STOP 問診票の結果を、鎮静下 PSG で求められる無呼吸低呼吸数と比較した。鎮静下の呼吸障害は、SAS の有無に関係なく通常睡眠時よりも有意に増悪していた。特に術前 SAS の重症度が大きくなると、鎮静下呼吸障害も増悪することが明らかとなった。しかし、STOP 問診票のスコア 2 未満なら従来のパルスオキシメーターのみの通常鎮静管理で、2 以上なら簡易 PSG を行う。簡易 PSG の無呼吸低呼吸数 8.3 回/時以上なら全身麻酔管理を検討するといった基準を求めることができた。

#### (3) 覚醒後呼吸状態に注意が必要

通常睡眠で SAS を認めない患者であても鎮静手術後の覚醒確認後に呼吸停止などの呼吸障害を認めた。特に覚醒後呼吸障害は覚醒後 3 時間以内に多くみられ、通常睡眠時に SAS を認めるもので顕著に増悪していた。鎮静下手術終了後の覚醒を確認した後のモニタリングは、現在重

要視されていない。この検査結果からは、覚醒後であっても数時間の嚴重な呼吸管理の必要性が明らかとなった。

(4) 鎮静下呼吸障害時に皮質覚醒は約 8 割で起きていない

鎮静下呼吸障害の発生時に、皮質覚醒は完全に抑制されている。しかし、呼吸障害の回復時に皮質覚醒を伴うものが約 2 割、伴わないものが約 8 割存在した。この現象は呼吸生理学的に興味深いもので、さまざまな病態における呼吸障害回復のメカニズムの解明の助けとなる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- ① Urahama R, Uesato M, Aikawa M, Yamaguchi Y, Hayano K, Matsumura T, Arai M, Kuni R, Isono S, Matsubara H. Polysomnographic assessment of respiratory disturbance during deep propofol sedation for endoscopic submucosal dissection of gastric tumors. *World J Gastrointest Endosc.* 2018 Nov 16; 10(11): 340-347. (査読有り) doi:10.4253/wjge.v10.i11.340.

〔学会発表〕(計 13 件)

- ① Masaya Uesato, Ryuma Urahama, Mizuho Aikawa, Kouichi Hayano, Hisahiro Matsubara. Polysomnographic assessment of respiratory disturbance during deep propofol sedation for endoscopic submucosal dissection of gastric tumors. 13th International Gastric Cancer Congress, May 9 2019, Prague, Czech Republic.
- ② 上里昌也. ミニシンポジウム 2 「鎮静：だれがどのように」 消化器内視鏡診療における鎮静の現状と問題点：どのようなモニター、管理体制が求められるか？ 第 30 回日本臨床モニター学会, 2019 年 4 月 12 日 千葉県 木更津.
- ③ Masaya Uesato, Ryuma Urahama, Mizuho Aikawa, Kouichi Hayano, Masayuki Kano, Hisahiro Matsubara. Polysomnography can detect respiratory disturbance during sedation for gastric ESD in detail. 第 91 回 日本胃癌学会, 2019 年 2 月 28 日, 静岡県 沼津市.
- ④ 相川瑞穂, 上里昌也, 浦濱竜馬, 山口有輝子, 早野康一, 加野将之, 林秀樹, 松原久裕. 鎮静下胃 ESD 施行において睡眠時無呼吸症候群が与える影響についての検討. 第 91 回 日本胃癌学会, 2019 年 2 月 28 日, 静岡県 沼津市.
- ⑤ 浦濱竜馬, 上里昌也, 相川瑞穂, 松原久裕. ポリソムノグラフィーを用いたプロポフォル鎮静下胃 ESD 時の呼吸障害の評価. 第 111 回 臨床呼吸生理研究会 2017 年 7 月 22 日, 東京都 浜松町.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：松原 久裕

ローマ字氏名：(Matsubara Hisahiro)

所属研究機関名：千葉大学

部局名：大学院医学研究院

職名：教授

研究者番号：20282486

研究分担者氏名：浦濱 竜馬

ローマ字氏名：(Urahama Ryuma)

所属研究機関名：千葉大学

部局名：医学部附属病院

職名：特任助教

研究者番号：50707221

研究分担者氏名：相川 瑞穂

ローマ字氏名：(Aikawa Mizuho)

所属機関名：千葉大学

部局名：医学部附属病院

職名：医員

研究者番号：90748675

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。