

氏 名	森本 ^{もりもと} 光昭 ^{みつあき}
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 721 号
学位授与年月日	平成 28 年 12 月 12 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	消化器外科手術における術後感染症と血清 total cholesterol 値の関連について
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 力 山 敏 樹 (委 員) 教授 崔 龍 洙 教授 早 田 邦 康

論文内容の要旨

1 研究目的

術前コレステロール値が院内感染・在院死亡、入院期間に逆相関し、総コレステロール値 208-238mg/dl が最も低い値を示すことをロドリゲス等は報告した。本邦では脂質管理は心血管系疾患の分野のみから議論されており、冠動脈系疾患予防の目的にスタチンが処方されている。スタチンは脂質を低下させる薬理効果だけでなく pleiotropic effect すなわち抗凝固作用、抗炎症作用、免疫抑制作用を有することが知られており、敗血症、肺炎の発症を低下させることが報告されている。

術前総コレステロール値、術前スタチン投与は消化器外科手術の感染症発症に影響を及ぼす可能性があり、総コレステロール値の管理は外科的観点からも施行されるべきである。院内感染症が最も少ないレベルを発見できれば、このレベルを目標に総コレステロール値を管理して、院内感染を予防し、在院機関の短縮につながるかもしれない。この研究は 2211 人の消化器外科手術症例を対象として術前総コレステロール値、術前スタチン投与が創感染、腹腔内膿瘍、肺炎の発症に関連するか検討し、術前総コレステロールの至適値、術前スタチン投与の意義を検討するために行った。欧州において同様の研究報告はみられるが、本邦においては術前コレステロール値と術後感染症の関連を示す初の研究結果である。

2 研究方法

この後顧的研究は 2006 年 12 月から 2008 年 11 月迄に麻生飯塚病院において施行された消化器外科手術 1031 例及び 2010 年 1 月から 2012 年 3 月迄に自治医科大学附属病院にて施行された消化器外科手術 1180 例を対象とした。麻生飯塚病院症例、自治医科大学附属病院症例を個別に解析したのち、麻生飯塚病院・自治医科大学附属病院症例を統合して解析した。

手術前の感染症の罹患は血清総コレステロール値を低下させるので、腹膜炎症例や緊急手術症例を除外し、待機的手術症例のみを対象とした。手術前 30 日以内に血液を採取し、血清総コレステロール値、血清 Albumin(アルブミン)値を含む血液データを計測した。American Heart Association (アメリカ心臓協会) の提唱に従い血清総コレステロール値をコレステロール高値群：240mg/dl 以上、コレステロール境界域群：200-239mg/dl、コレステロール正常域群：

160-199mg/dl、コレステロール低値群：159mg/dl 以下に 4 区分した。手術前 1 か月以内にスタチンを投与されていた症例を「スタチン投与」と定義した。

手術関連感染症の交絡因子として年齢、性別、喫煙の有無、飲酒の有無、American Society of Anesthesiologists (ASA) preoperative assessment score(1-2、3-5)、肥満(BMI:30Kg/m² 以上と定義)、スタチン内服の有無、総コレステロール値 (4 区分に分割)、良性/悪性疾患、腹腔鏡手術、手術術式、多臓器手術、手術時間(120 分以下、121-300 分、301 分以上)、出血量(100ml 以下、101-500ml、501ml 以上)、輸血使用の有無を使用した。血清アルブミン値を 5 分割 (3.0 g/dl 以下、3.1-3.5 g/dl、3.6-4.0 g/dl、4.1-4.5 g/dl、4.6 g/dl 以上) した。手術術式は上部消化管手術 (食道 胃 十二指腸)、下部消化管手術 (小腸 結腸 直腸)、肝胆膵手術に分類した。上記の因子を交絡因子とした。感染の診断は the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria の手術部位感染症、肺炎の定義に従い診断した。手術部位感染症は表層・深層創部感染症 (創感染症) と腹腔内膿瘍に 2 区分した。これらの観察期間は術後 30 日迄として、術後 30 日までの全症例に関する情報は外来カルテ、入院カルテ、麻酔記録より転記した。

単変量モデルに基づきオッズ比と 95%信頼区間(confidence interval; CI)をそれぞれの変数に対して計算した。血清総コレステロール値、血清アルブミン値、上記変数に対する術後感染率はオッズ比を用いて観察した。ロジスティック回帰分析を用いて血清総コレステロール値 4 区分が術後感染症に対し独立した危険因子となるかを解析した。その他の変数 (交絡因子) に対しても同様の手法を用いて解析した。

施設ごとにスタチンが感染症の発症を予防しうるかを検討するために、スタチンの単変量、多変量解析を行った。また、総コレステロール値 200mg/dl 以下の患者におけるスタチン使用群、非使用群の術後感染症発症率を比較した。

3 研究成果

結果 1 (麻生飯塚病院)

1031 症例を対象とした。男性 611 例 (59.3%)、女性 420 例 (40.7%)、平均年齢は 66.5±13.1 歳 (平均年齢±標準偏差)。167 例が 192 種の術後感染症を発症、16.2%の術後感染症罹患率であった。創感染症は 90 症例 (8.7%) に発症した。コレステロール低値群(159mg/dl 以下)、肝胆膵手術、手術時間(301 分以上)が創感染症と有意な関係を示した。腹腔内感染症は 68 症例 (6.6%) に発症した。手術時間(301 分以上)は多変量解析にて唯一有意な関係を示した。肺炎は 34 症例 (3.3%) に見られた。ASA score (3-5)、術中輸血使用は肺炎の危険因子であった。術前総コレステロール値を横軸、術後感染症罹患率を縦軸にとると図形上コレステロール境界域群を低値とする逆 J 型の関係を示した。

結果 2 (自治医科大学附属病院)

1180 症例を対象とした。男性 761 例 (64%)、女性 419 例 (36%)、平均年齢は 64.2±15.5 歳 (28-92 歳)。149 例が 173 種の術後感染症を発症し、13%の術後感染症罹患率であった。78 例 (7%) が創感染症を発症した。術前アルブミン 値 3mg/dl 以下、3.1-3.5mg/dl、3.6-4.0mg/dl と肝胆膵手術が創感染症の危険因子であった。腹腔内感染症は 56 例 (5%) に発症した。術前アルブミン値 3.1-3.5mg/dl と肝胆膵手術が有意な危険因子であった。肺炎に関連する危険因子は術中出血量 (501ml 以上)、上部消化管手術であった。有意差は無かったがコレステロール境界域群を低値と

する逆 J 型の関係は術前総コレステロール値と術後感染症罹患率の間で見られた。

結果 3（麻生飯塚病院・自治医科大学附属病院）

2211 例を対象とした。1372 例（62%）が男性、839 例（38%）が女性であった。

316 例で 365 種の術後感染症が発症し、14%の術後感染症罹患率であった。創部感染症は 168 例（7.6%）であった。術前アルブミン値(3mg/dl 以下)、 3.1-3.5mg/dl、3.6-4.0mg/dl、術前総コレステロール値(159mg/dl 以下)(コレステロール低値群)、手術時間(301 分以上)が危険因子であった。腹腔内感染症は 124 例（5.6%）に見られた。手術時間(301 分以上)が唯一の危険因子であった。肺炎の危険因子はアルブミン値（3mg/dl 以下）、上部消化管手術、術中輸血使用であった。コレステロール低値群(159mg/dl 以下)は多変量解析にて創感染症と有意な関係を示し、逆 J 型の関係は術前総コレステロール値と術後感染症罹患率の間で見られた

結果 4：スタチンの使用結果

単変量解析、多変量解析で術前スタチン投与が術後感染症を予防しうる結果は得られなかった。

200mg/dl 以下の群においてスタチン使用は創感染症、腹腔内感染症の発症を減らさなかったが、術後肺炎はスタチン使用していた群においては発症しなかった。また、スタチン内服有りの症例では高侵襲手術、特に食道や膵臓手術では肺炎の発症は見られなかった。

4 考察

今回の研究は 2 つの施設で異なる時期に行われているが、両施設において術前総コレステロール値と術後感染症罹患率に逆 J 型の関係を示した。両施設においても消化器外科術前の症例に対しては境界域とされる血清 T-cho 値 200-239mg/dl が最も感染症リスクが少ないことが示された。また、術前 statin 投与に明らかな術後感染症予防効果を示すことはできなかったが、術前 T-cho 値 200mg/dl 以下の群において術後肺炎の発症は見られず、膵臓、食道などの高侵襲手術においては術後肺炎の発症は見られなかった。ロドリゲス等が示した結果に差異が見られたが、これは脂質代謝における日本人と欧米人の人種的差異と遺伝的多様性が影響したと思われる。欧米において心血管疾患を予防するためのスタチンの推奨量は本邦の推奨量の 2-8 倍の量が用いられ、欧米の脂質代謝は日本人の脂質代謝と明らかに異なることを示唆する。

5 結論

動脈硬化性疾患診療ガイドラインが示す様に脂質を管理することで臨床的に心疾患発症を予防できるように、術前総コレステロール値を境界域群に管理することによって術後感染症の発症を予防し、さらには在院日数の短縮が期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究は、2つの施設で行われた手術計 2211 例という多数の消化器外科手術症例を対象として後顧的に行われ、術後感染症と血清コレステロール値との関連を検証しており、その結果と考察が 1 本の主要論文（英文）と 1 本の参考論文（英文）として既にパブリッシュされている。これらの内容を日本語論文としてまとめたものが本学位論文であり、その内容、結果、考察は、斬新かつ独創的で、十分学位に値するものと三審査委員一致で評価された。

ただ、試問時に各審査委員から数カ所の疑問点や改善点が呈示され、修正後の論文審査は委員長一任となった。速やかに修正論文が提出され、指摘された点は全て修正が行われていたため、これをもって最終的に合格の判定となった。

試問の結果の要旨

学位論文、主要論文（英文）1 本、参考論文（英文）1 本を基に、内容をスライドで発表して頂き、試問を行った。

研究は、2つの施設で行われた手術計 2211 例という多数の消化器外科手術症例を対象として後顧的に行われ、術後感染症と血清コレステロール値との関連を検証しており、その内容、結果、考察は、斬新性、独創性に富み、十分学位に値するものと考えられた。

試問における発表内容は、各論文内容をさらに詳細に説明するものであり、研究内容に対する理解が一層深まる発表であった。さらに各審査委員から出された疑問や質問にも適格かつ速やかに返答し、本研究における苦労や理解、研究領域における深い見識が非常に良く伝わる試問であった。

以上より、本試問では、三審査委員一致で合格の判定となった。