

授与番号 乙第 753 号

論文内容の要旨

Hyperglycemia 3 days after esophageal cancer surgery is associated with an increased risk of postoperative infection

(食道癌術後 3 病日目の高血糖は術後感染の増加に関連がある)

(Journal of Gastrointestinal Surgery, Volume 18, issue 9 平成 26 年 9 月掲載)

高橋 直子 (旧姓 伊藤)

I. 研究目的

胸部食道癌に対する鏡視下または鏡視補助下による低侵襲手術などの手術技術の進歩はより早い術後回復と合併症率の減少を促した一方、局所制御と予後改善を目的とした化学療法あるいは化学放射線療法による術前治療が増えている。これら治療後の食道切除は術後感染の発症率の増加が指摘されており、感染性合併症の予測因子を同定することは重要と考える。術後高血糖は様々な手術後の感染性合併症との関連が報告されている。Vriesendorp らは食道癌術後 48 時間以内の血糖値は術後感染性合併症の危険因子ではないと報告したが、我々は開胸開腹操作により高度侵襲を伴う胸部食道癌手術において術後 48 時間以降の血糖値は術後感染性合併症 (postoperative infection, 以下 POI) の発症と関連があると仮定した。本研究は POI の危険因子を同定すること、高血糖と POI の関係 (血糖値の経時的変化、耐糖能とインスリン治療、POI を予測する血糖カットオフ値) を明らかにすることを目的とした。

II. 研究対象ならびに方法

1999 年から 2005 年までに岩手医科大学外科学講座で施行された開胸開腹操作により高度侵襲を伴う胸部食道 (扁平上皮) 癌手術を受けた 109 例を対象とし retrospective に検討した。POI の危険因子を検討する項目として、性別、年齢、American Society of Anesthesiologists' Physical Status (ASA-PS) 分類、body mass index (BMI)、ブドウ糖負荷試験により分類された耐糖能、術前治療の有無、術前 methylprednisolone 投与の有無、術前静脈栄養の有無、病期、術後栄養方法、手術時間、術中出血量、術前と術後 1, 3, 5, 7 病日の血糖値を本研究では選択した。統計学的解析はいずれも $P < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

1. 基本的な患者特性について単変量解析を用いて POI との関連を検討した。

2. 術前と術後 1, 3, 5, 7 病日の経時的な血糖値変化と POI の関連について repeated measures ANOVA を用いて検討した。またこれらを耐糖能別に分類し検討した。さらに術後 60 時間(3 病日)までの 12 時間毎の経時的な血糖値変化と POI の関連を検討した。

3. 前述の各項目について Simple logistic regression analysis を用いて解析し POI との関連を検討した。

4. これら単変量解析の結果をふまえ $P < 0.2$ であった項目について multivariate logistic regression analysis を用いて解析し POI の危険因子を同定した。

5. POI を予測する血糖カットオフ値を同定するため各病日において ROC 曲線による解析を行った。

III. 研究結果

109 例中 37 例 (34.0%) に POI を認めた。そのうち 75% は 4 病日以降 (median : 5.25 日, IQR : 3.00-9.25) で POI の発症が臨床的に顕在化した。

1. 基本的な患者特性における単変量解析では、年齢 60 歳以上で POI の発症が多い傾向を認めたが、POI の発症に有意差をもって関連を認める項目はなかった。

2. 経時的な血糖値変化において POI を認めた群 (POI 群) と認めなかった群 (non-POI 群) の間に有意差を認め ($P = 0.006$) , 3, 5 病日目で POI 群の血糖値が有意差をもって高かった。耐糖能別に検討すると正常耐糖能では同様の結果であった ($P = 0.02$)。DM, pre-DM では有意差を認めなかったが POI 群で血糖値推移が高い傾向がみられた。術後 60 時間 (3 病日) までの 12 時間毎の経時的な血糖値変化においては 48 時間以降で POI 群の血糖値が有意差をもって高かった。

3. Simple logistic regression analysis で $P < 0.2$ となった項目は年齢, BMI, 3 病日目における血糖値の高値であった。(POI 群の 75% は 4 病日以降で POI の発症が臨床的に顕在化しているため、術後病日については 4 病日以降の病日は除外した。)

4. 年齢と 3 病日目における血糖値の高値は POI の有意な危険因子であった ($P < 0.05$)。

5. POI を予測する最も識別力のある血糖カットオフ値は 139.5mg/dl であった。

IV. 結語

高度侵襲を伴う食道癌手術の術後 3 病日目の高血糖は POI の予測因子となり得ること、術後高血糖の評価をすることが感染の早期発見と対策を通して臨床的に顕在化していない POI に対してより良い結果をもたらす可能性があることを、我々の結果は示唆した。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 遠藤 重厚 教授 (救急医学講座)

副査 石垣 泰 教授 (内科学講座：糖尿病・代謝内科分野)

副査 若林 剛 教授 (外科学講座)

本研究は、食道癌術後の高血糖と術後感染性合併症の発症との関連を検討した retrospective study である。近年増加する治療後の食道切除は術後感染の発症率の増加が指摘されており、感染性合併症の予測因子を同定することは重要と考え、様々な手術後の感染性合併症との関連が報告されている術後高血糖を含めて検証した。単変量解析、多変量解析、経時的な術後血糖値変化の解析の結果、年齢と 3 病日目における血糖値の高値は術後感染性合併症の有意な危険因子であった。術後感染性合併症の 7 割以上が臨床的には 4 病日以降で顕在化していたため、高度侵襲を伴う食道癌手術の術後 3 病日目の高血糖は術後感染性合併症の予測因子となり得ることを示唆した。多くの領域の外科手術後において術後高血糖が術後感染性合併症の発症に関連があるという報告がされていたなかで、食道癌術後においては関連がなかったとされていたこれまでの報告と異なり、食道癌術後の高血糖と術後感染性合併症の発症との関連を証明した研究であり、学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

食道癌術後高血糖と術後感染性合併症との関連、データの収集方法、統計学的検定方法、について試問を行い適切な解答を得た。学位に値する学識を備えていると考える。英語の試験にも合格した。

参考論文

- 1) 上縦隔洞炎を伴った魚骨による食道穿孔の 1 例 (伊藤直子, 他 9 名と共著)。岩手医学雑誌 63 巻, 1 号 (2011) :p63-68.
- 2) 光力学診断法による胆汁細胞診と術前化学療法への対策の試み (伊藤直子, 他 9 名と共著)。癌と化学療法 40 巻, 12 号 (2013) :p1641-1643.