

## 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 山本 さおり

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 生体制御・麻酔科学

## 審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	微生物学	教授	梁 明秀
副査	横浜市立大学附属病院	消化器外科	准教授	秋山 浩利
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	臨床統計学	准教授	山本 紘司

論文名：

**Perioperative and anesthetic risk factors of surgical site infection in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A retrospective cohort study**

(膵頭十二指腸切除術後手術部位感染症の周術期および麻酔関連危険因子の検討)

手術部位感染症 (surgical site infections, SSI)は、死亡率、入院期間、再入院率、医療費を増加させ、術後転帰に大きな影響を及ぼす周術期の重要な合併症である (National Healthcare Safety Network, 2019). 手術部位感染症の発生率は、消化器外科手術で高く、その中でも膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy, PD)は発生率の高い術式の一つである(厚生労働省院内感染対策サーベイランス, 2020). 膵頭十二指腸切除術における手術部位感染症の危険因子については、これまでに多くの研究がなされ、複数の因子が同定されている (Okano et al., 2015; Morikane, 2017). しかし、麻酔薬、麻酔方法、術中管理などの麻酔関連因子を含んだ研究は十分になされていない. 膵頭十二指腸切除術は消化器外科手術の中でも最も難易度が高い手術の一つであり、長時間かつ高侵襲となることから、他の消化器外科手術と比較して、生体侵襲に伴うストレス反応、体液移動、出血などによる患者の周術期の生理的学的変化がより顕著である. これらに対する周術期の介入は、麻酔薬による免疫修飾や、輸液投与量や製剤選択・血管作動薬の選択などによる組織血流や炎症細胞の浸潤過程への影響によって、手術部位感染症の発症に影響を与えるのではないかと仮説を立てた. 本研究では、麻酔因子を含めた包括的な危険因子の探索は臨床的意義があると考え、膵頭十二指腸切除術における手術部位感染症の周術期および麻酔の危険因子を調査した.

本研究は横浜市立大学附属病院で実施された単一施設の過去起点コホート研究としてデザインされた. 2009 年 1 月から 2018 年 3 月の間に膵頭十二指腸切除術を受けた患者を対象とした. 他の臓器の切除を受けた患者は除外した. 主要評価項目は、JCOG の術後合併症規準で grade2 以上の手術部位感染症の発生とした. 多変量ロジスティック回帰分析を行い、手術部位感染症と周術期および麻酔因子との関連を調査した.

326 人の患者が解析対象となり、116 人 (35.6%)は女性であった. 年齢の中央値は 70 歳であった (四分位範囲; 64–75). 手術時間の中央値は 10.9 時間であった (四分位範囲; 9.5–12.4). 手術部位感染症の発生率は 18.4% (60 人)であった. 多変量解析の結果、維持麻酔薬としてのデスフルランの使用では、セボフルランよりも手術部位感染症が有意に少なかった (オッズ比, 0.503; 95%信頼区間[CI], 0.260–0.973). また、手術時間 (オッズ比, 1.162; 95%CI, 1.017–1.328), 脳血管疾患 (オッズ比, 3.544; 95%CI, 1.326–9.469), および虚血性心疾患 (オッズ比, 10.839; 95%CI, 1.887–62.249)が手術部位感染症のリスク因子として同定された. 一方で、既報においてリスク因子として報告されていた、糖尿病、肥満、喫煙歴について有意差は得られなかった.

本研究において膵頭十二指腸切除術の周術期における手術部位感染症の予防においては、デ

スフルランがセボフルランよりも優れている可能性があることが新たに同定された。これまでの研究により、揮発性麻酔薬は免疫系に影響を及ぼし、自然免疫と適応免疫の両方を抑制することが知られているが(Stollings et al., 2016)、臨床的影響については不明な点も多かった。また、本研究は単施設の過去起点コホート研究であり外的妥当性や交絡因子の排除に限界がある。今後多施設での研究や介入研究を通して、手術部位感染症に対する揮発性麻酔薬の影響や麻酔薬間の比較検討が必要である。

審査にあたり、以上の論文要旨の説明の後に、以下の質疑応答が行われた。

まず、秋山副査より以下の論評と質問がなされた。

- 1) 麻酔薬をセボフルランとデスフルランのどちらにするかという選択は、どのようにして決めたのか？
- 2) 癌腫を揃えなかったのはなぜか？例えば、膵癌に対して行われる PD と胆道癌に対して行われる PD とではリンパ節郭清の範囲が異なるため、SSI の発生頻度も異なってくると考えられるが、揃えなかったのには何か理由があるのか？サブグループ解析は行ったか？
- 3) 揮発性麻酔薬間で免疫学的な差があるのであれば、長期予後への影響はどうか？麻酔後の癌腫の発育といったような基礎研究も含め、これまでに報告はあるのか？ないのであれば、今後研究するとよいのではないか。

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 本研究は過去起点コホート研究であり、麻酔薬の選択は、完全に担当麻酔科医の判断に委ねられていた。
- 2) 原疾患を揃えるという点に関して、今回は検討しておらず、サブグループ解析も行っていないため、今後の検討課題としたい。
- 3) 現時点で、セボフルランとデスフルランの長期予後への影響の差は把握されていない。今後の研究課題として検討していきたい。

次に、山本副査より以下の論評と質問がなされた。

- 1) SSI のリスク因子の同定を行った先行研究において、対象疾患を限定していたかどうか、また試験デザインやサンプルサイズ、解析方法について教えてほしい。
- 2) 単変量解析で有意差が出た因子を多変量解析に投入するという方法は、医学研究全般でよく用いられているが、実際には関係ないが偶然有意差が出た因子が紛れ込む可能性が高い。さらに、この研究ではイベント発生数に比べて投入した因子の数が多い為に有意差が出てしまい、不適切に同定されてしまった懸念がある。今後この点を深く検討いただきたい。
- 3) 手術した年を交絡因子として多変量解析に投入したとあったが、交絡因子の調整とは曝露因子がアウトカムに与える影響を見る際の調整である。今回の研究は、独立したリス

ク因子の中で影響を与える因子を見ているため、交絡は本来関係ないはずであり、デスフルランの使用に対する交絡の影響は加味されていないと考えられる。結論の記述方法に注意が必要である。

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 先行研究は5つ報告があった。まず、対象疾患については、特定の原疾患に限定した研究はなく、悪性疾患・良性疾患ともに含み調査されていた。また、術式についても、肝胆膵手術あるいは膵臓手術としてまとめて行った研究と膵頭十二指腸切除術に限定した研究とがあった。研究デザインは、過去起点コホート研究、単施設前向き観察研究、多施設前向き観察研究があった。サンプルサイズは、4000人程度の研究が2つ、他の研究は500～600人程度であった。ロジスティック回帰分析で多変量解析が行われていたが、実際に投入した因子を決定した基準については、本研究と同様の研究と不明な研究とが存在した。
- 2) ご指摘の点に関して、今後の研究を立案する際に熟考したい。
- 3) ご指摘の通り、本研究はリスク因子の探索を行った研究である。今後のプレゼンテーションにおいて十分留意したい。

最後に、梁主査より以下の論評と質問がなされた。

- 1) 先行研究で同定されているリスク因子が、今回の研究で有意差が出なかった理由について、どのように考えているか？
- 2) (1)の回答内容を踏まえ)膵頭十二指腸切除術という一つの括りで結論付けてしまうことへの懸念がある。デスフルランの使用に関して、実際の外科手術を行う上での他の既存のパラメーターとの関連性があるのかを知りたい。
- 3) 手術で使われた麻酔薬の半減期や免疫を修飾する時間はどのくらいであると考えているか？
- 4) 麻酔薬の選択によって、実際に感染が起こった患者の血液検査所見（好中球数等）などの免疫学的指標に何か差はあったか？
- 5) SSIの原因菌でMRSAや*Pseudomonas*が同定されていたとあったが、ドレナージの有無や抗菌薬の投与などの実際の介入との関係について、細菌学的考察はあるか？
- 6) 麻酔薬による免疫の修飾や、動脈硬化などによる循環血液量や酸素供給量の不足によって感染症が起こりやすいという仮説を検証するには、今後どのような研究が必要と考えているか？

これらの論評・質問に対して、以下の回答を得た。

- 1) 本研究の母集団では、手術時間が長い点と、比較的重症例が集まりやすいという点で、先行研究の母集団と異なっていたことが関与している可能性があると考えている。
- 2) 今回同定された因子とSSIの関連の確認には、さらに介入研究が必要を通した比較検討が必要であると考えている。今後の検討課題としたい。

- 3) 揮発性麻酔薬は呼吸によって体内から排泄される。そのため体内に残存する時間は長く見積もっても1日以内であると考えられるが、マウスでの研究では麻酔後3日間にわたり免疫に影響を及ぼすと報告されており、麻酔薬の排泄時間とはまた別に、何かしら影響を与えている因子がある可能性があるのではないかと考えている。
- 4) 今回は、術前・術中のリスク因子の調査ということで、実際に感染が起こった患者の術後の血液検査に関しては検討を行っていない。今後2群比較を行う際には、検討していきたい。
- 5) 抗菌薬の種類やドレナージと言った治療介入と菌種については、今回検討していないため、今後の検討課題としたい。
- 6) 手術部位感染症を発症した動物または患者における、手術部位の組織および同部位のドレープなどを用いた血流量などを調査することで、関連性を検討できないかと考えている。

以上のような質疑応答がなされた。本学位論文は、臍頭十二指腸切除術後の手術部位感染症予防において、麻酔学的要因として、デスフルランがセボフルランよりも優れている可能性があることを示唆した初めての報告である。また、脳血管疾患や虚血性心疾患既往との関連性から、循環動態の不安定性が手術部位感染症の発症に重要であることを示した。これらの結果は、今後の周術期管理の向上に繋がり得る学術的価値の高い研究と判断された。また、申請者は本学位論文の内容を中心に、質問に的確に答え、本課題における深い理解と洞察力を持っていることを示した。以上より申請者は医学博士を授与されるにあたり相当であると判定した。