

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 中澤 香子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1014 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Prediction of postoperative infection for patients undergoing gastrointestinal surgery: findings from electronic health records.
(消化器外科手術患者における術後感染の発症予測 : 電子カルテ情報を用いた知見)

論文審査委員 主査 教授 中村 和利
副査 准教授 坂田 純
副査 准教授 小林 隆

博士論文の要旨

【背景・目的】

術後感染は、術後管理において最も注意すべき合併症のひとつであり、その発症は入院の長期化による診療経費の増大を招く可能性がある。日本の消化器外科手術における術後感染は10.7% (手術部位8.9%、遠隔3.7%) と推定されている (Niitsuma T; Ann gastroenterol Surg. 2019 [1])。

申請者は、電子カルテから得られる臨床情報を利用して、消化器外科手術の術後感染に影響を与える因子を多変量回帰モデルである一般化推定方程式にて探索した。

【方法】

1) 研究対象

2013年6月から2017年5月の間に新潟大学医歯学総合病院消化器・一般外科で消化器外科手術を受けた患者1,789人、手術件数2,194件を研究対象とした。1回の入院中に複数回の手術241件、ならびに、手術10日前から前日までの細菌培養検査において陽性の結果であった手術70件を除外した。最終的な解析対象患者は1,637人、手術件数1,883件 (2回手術198件、3回以上48件) であった。

2) 術後感染陽性の定義

術後感染陽性とは、手術後5日以内に実施した細菌培養検査の結果において、Clostridioides difficile、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、ならびに、カテーテル関連血流感染、手術部位感染、尿路カテーテル感染、人工呼吸器感染の主な起病菌のうち1つ以上が検出された場合とした。

3) 変数

臨床情報は、患者基本情報、臨床検査情報 (手術日より7日前から前日までの体温や生化学・血液検査の結果)、手術情報 (手術部位や手術時間など) および手術中の使用薬剤の37変数である。連続データは2から4個のカテゴリーに群分けした。臨床検査の欠損値は異常なしと仮定した。

4) 統計解析

分布の特徴づけはカテゴリー変数に対して頻度と割合、連続変数では中央値 (最小値、最大値) で行っ

た。また、群間の有意差検定にはカイ 2 乗検定を用いた。身長欠損値は、多重代入法を用いて身長の値を代入した。多変量回帰分析である一般化推定方程式を用いて、術後感染のリスク因子を同定した。従属変数は術後感染（陽性または陰性）、一般化推定方程式の誤差項の分布は二項分布、リンク関数はLogit、平均と分散に対する作業相関行列はexchangeableを仮定した。最適な相関構造と共変量のモデルを選択するため、Quasi-likelihood information criteria (QIC) を算出し、その値の一番小さい変数の組み合わせのモデルを選択することとした。

モデルの性能を評価する指標に感度、特異度を用いた。さらに、2017年6月から2019年11月の同一条件で抽出した患者群の臨床情報を用いて外的妥当性を検証した。

【結果】

1) 推定ならびに単一因子解析の結果

初回手術 1,637 人、初回手術では術後感染陽性者 135 人、陰性者 1,502 人であった。初回入院時の年齢の中央値（範囲）は 67 歳（15-98 歳）であった。単変量解析の結果、男性、高齢、喫煙歴あり、ドレーンあり、38℃以上の体温、白血球数高値、ナトリウム値の異常、長時間の手術、胸部の手術、手術中薬剤（循環器系、免疫関連）など 15 個が術後感染陽性に関連する有意な因子だった。

2) 一般化推定方程式によるリスク因子の同定

2 回以上の手術例を含めた 1,883 件（術後感染陽性群 152 件、陰性群 1,731 件）を用いて、一般化推定方程式で解析した。QIC 値が最も小さいモデルでは 10 変数が有意であった。これらの 10 変数のみを用いて、再度、一般化推定方程式にてモデルを構築した。その結果、感染症発症のリスク因子として、高齢、喫煙歴あり、ドレーンあり、38℃以上の体温、白血球数高値、鏡視下手術なし、胸部もしくは下部消化管の手術、および手術中 4 種類以上の栄養関連の薬剤の使用であった。主な因子のオッズ比は、胸部の手術あり 5.37 倍、手術中 4 種類以上の栄養関連の薬剤の使用 4.06 倍であった。

回帰モデルによる発症予測確率 0.05 をカットポイントとした場合、得られたモデルの感度と特異度はそれぞれ 88.2%と 55.1%であった。外部データセットによる正確性の検証の結果、感度と特異度は 78.7%と 48.7%であった。

【考察】

申請者は電子カルテの情報を利用して、消化器外科手術の術後感染に影響を与える因子を探索した。本研究の術後感染陽性率は 8.2%であったが、これは日本の術後陽性感染率 10.7%とほぼ等しい[1]。また、外部データに適用した場合、同様の感度と特異度が得られている。

術後感染陽性のリスク因子の中で申請者が注目すべき因子は、術中における栄養関連の薬剤の使用であった。本研究では、栄養関連の薬剤の使用と低 BMI (18.5 kg / m² 未満)、血液関連の薬剤の使用が関連していた。一方で、患者基本情報や臨床検査情報と有意な関連はなかった。薬剤情報は手術中の記録から得られ、手術前の生化学・血液検査のように欠損値が発生しない点に変数として活用しやすいと考える。

申請者は複数回手術した患者にも適応可能かつ電子カルテの情報のみを用いた多変量回帰モデルを構築した。これは術後感染予測システムならびにアプリケーションの開発、さらには電子カルテシステムへの組み込みが可能であり、この機能を実装する医療機器の使用は有益であるだろう。

審査結果の要旨

本論文は、電子カルテからの臨床情報に基づき、消化器外科手術の術後感染に影響を与える因子を一般化推定方程式により探索することを目的とした。

対象は 2013 年 6 月から 2017 年 5 月までに新潟大学医歯学総合病院で消化器外科手術を受けた患者 1,637 人、手術件数 1,883 件（複数回入院で手術した患者を含む）である。術後感染陽性の定義は消化器外科学的

に適切に定義され、変数は患者基本情報以外に臨床検査情報、手術情報および手術中の薬剤情報の合計 37 変数であり、これらのデータを電子カルテから抽出した。1 患者で 2 回以上手術したデータの従属関係性を考慮して、一般化推定方程式による多変量解析を行った。

結果として、術後感染発症リスクを高める因子として、高齢、喫煙歴あり、ドレーンあり、38 度以上の体温、白血球数高値、鏡視下手術なし、胸部・下部消化管の手術および手術中 4 種類以上の栄養関連の薬剤使用が選択された。得られたモデルの感度と特異度はそれぞれ 88.2%、55.1%であった。外部データセットによる正確性の検証の結果も同様な結果であった。

本研究では、複数回手術した患者にも適用可能かつ電子カルテの情報のみを用いた多変量回帰モデルを構築した点、ならびに、将来的にこの術後感染発症予測システムの診療支援への応用に道を開いた点に新規性があり、博士論文として十分価値を認めるものである。