

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	石川 博補
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 807 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	肝切除術後症例における Endotoxin Activity Assay の有用性
論文審査委員	主査 教授 遠藤 裕 副査 准教授 本多 忠幸 副査 教授 若井 俊文

博士論文の要旨

【背景と目的】肝硬変などの背景疾患を有する肝切除では術後感染症が多く発症し、原疾患の予後を大きく左右するため、その克服は重要な課題である。術後感染症治療において感染源が不明である病態をしばしば経験するが、その中でも **Bacterial translocation (BT)** は敗血症に進展する場合もあり、無視できない合併症である。BT は腸内細菌やエンドトキシンが腸管壁を通過し、正常な生体組織に移行する状態と定義されているが、これを直接確認することは困難であり、血液培養や血液中エンドトキシン濃度などの測定を行うことで間接的に診断されてきた。一方、エンドトキシンは従来から種々の方法で血中濃度が測定されてきたが、測定手技が煩雑であり精度に限界があるといった問題点が指摘されてきた。近年、エンドトキシンの新しい測定法として **Endotoxin Activity Assay (EAA)** が臨床応用され、敗血症を中心とした様々な病態の評価が行われている。肝切除後には高エンドトキシン血症が発生しやすいと言われているが、EAA を用いた EA 値の測定により肝切除後の病態を評価した報告はわずかであり、その意義について明らかではない。本研究では、EAA を用いて EA 値を測定し、EAA が肝切除術後の感染性合併症や BT の診断に有用かどうかを明らかにする。また、その他の周術期因子と EA 値との関連も検討する。

【方法】2015 年 4 月から 11 月までに当科で肝切除術を施行した 21 例を対象とした。術後 1 日目に採取した末梢血液を用いて EA 値を測定した。EA 値が 0.4 未満の EA 低値群と 0.4 以上の EA 高値群とに分け、2 群間で周術期因子および術後合併症について比較検討した。2 群間の比較には、カテゴリー変数値に対しては Fisher の直接確率検定もしくは χ^2 検定、連続変数値に対しては Mann-Whitney U 検定を用いた。両側 P 値 < 0.05 を有意差ありと定義した。

【結果】肝切除症例の対象疾患は肝細胞癌が 10 例 (48%) と最も多くを占めた。測定した EA 値の中央値は 0.32 (範囲 : 0.05-0.59) であり、EA 低値群は 12 例 (57%)、EA 高値群は 9 例 (43%) であった。両群間で比較すると、周術期因子では術前クレアチニン値および術後血中乳酸値が EA 高値群で有意に高かった (各々 P=0.017, P=0.042)。術後合併症は EA 低値群で 4 例 (33%)、EA 高値群で 8 例 (89%) であり、EA 高値群で高頻度に認められた (P=0.024)。EA 低値群の合併症の内訳は胆汁瘻が 1 例、乳糜漏が 1 例、胃内容排出遅延が 1 例、創し開が 1 例であったのに対し、EA 高値群では手術部位感染が 4 例、イレウスが 2 例、誤嚥性肺炎が 1 例、カテーテル感染が 1 例と多くが感染性合併症であった。感染性合併症の発症率を比較すると、EA

低値群では0例(0%)に対し、EA高値群では6例(66.7%)と高頻度に認められた(P=0.002)。イレウス合併の2例ではBTを発症していたと考えられ、BT発症率は肝切除症例全体で9.5%(2/21)、EA高値群で22%(2/9)であった。感染性合併症およびBTの発症率はEA低値群では0%(0/12)に対し、EA高値群では89%(8/9)と高頻度であった(P<0.001)。

【考察】術後因子の比較において、血中乳酸値のみがEA高値群においてEA低値群より有意に上昇していた。生体に対するエンドトキシンの多彩な作用はエンドトキシンの直接的な作用によるものではなく、エンドトキシンの刺激を受けた種々の細胞から産生されるhumoral mediatorsを介して引き起こされることが明らかになりつつある。エンドトキンによって刺激を受けた単球-マクロファージ、血管内皮細胞、好中球などから産生されるサイトカインなどの作用により全身的な過剰炎症(systemic inflammatory response syndrome : SIRS)が惹起され、血圧低下、微小循環障害から細胞障害、さらに急性腎不全や急性呼吸不全といった臓器障害が引き起こされる。SIRSによる臓器障害、血中乳酸値上昇は臨床的にも確認されており、血中乳酸値の上昇はこれら微小循環障害や臓器障害を反映しているものと思われる。術後合併症に関しては、本研究ではEA低値群と比較してEA高値群で頻度が高く、その大部分を感染性合併症が占めていた。感染性合併症は全例Clavien-Dindo分類において比較的軽症なGrade I-IIに分類されていたが、EAAにより早期診断に結びついた可能性が考えられる。また、腸閉塞を合併した2例ともEA値が高値を示していたが、腸閉塞に伴う腸管の常在細菌叢の破綻や、腸管バリア機能の障害などによってBTが起きていた可能性が考えられる。したがって、EA高値は手術部位感染症をはじめとした術後感染性合併症、および腸閉塞などにおけるBT合併の早期診断の指標として有用であることが示唆された。術後EA値が高い症例においては術後感染性合併症やBTの発生に対して特に注意した管理が必要であり、必要に応じて迅速な治療介入を実施すべきであると言える。EAAの術後合併症の早期予測指標としての有用性については、大腸癌の手術症例や腹膜炎の緊急手術症例において報告されているが、肝切除症例についての報告はない。本研究は、肝切除症例におけるEAA測定が術後合併症の早期予測指標として有用である可能性を初めて明らかにした。

審査結果の要旨

肝硬変を有する肝切除では術後感染症が起り易く bacterial translocation(BT)も原因に想定されている。申請者は、血中エンドトキシンの迅速かつ高精度の新しい測定法である Endotoxin Activity Assay (EA 値) が、肝切除術後の感染性合併症及びBTの早期診断に有用であるかを検討した。2015年4月~11月において、肝切除術を施行した21例を対象とし、術後1日目に採血、EA値<0.4の低値群(n=12例)とEA値≥0.4の高値群(n=9例)に分け、周術期因子及び術後合併症の発生について、 χ^2 検定及びMann-Whitney U検定を用いて、比較検討した。高値群では、術前クレアチニン値と術後血中乳酸値が有意に高く(各々P=0.017及びP=0.042)、また、術後合併症及び感染性合併症も有意に多かった(各々低値群4/12例 vs. 高値群8/9例, P=0.024及び低値群0/12例 vs. 高値群6/9例, P=0.002)。更に、高値群のみにBT発症を示唆する2例のイレウスを認めたことから、BTを含めた感染性合併症の発生は、高値群で有意に高いことが示された(低値群0/12例 vs. 高値群8/9例, P<0.001)。本研究は、肝切除症例において、術後1日目のEA値が合併症発生の早期の予測指標として有用である可能性を初めて明らかにした。以上において、博士論文と

しての価値を認める。