主論文の要約

Usefulness of preoperative estimated glomerular filtration rate to predict complications after curative gastrectomy in patients with clinical T2–4 gastric cancer

（術前 eGFR 値の胃切除術後合併症予測因子としての有用性の検討）

名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻
病態外科学講座　消化器外科学分野
（指導：小寺 泰弘　教授）
田中 友理

【背景】

進行胃癌に対する標準治療はリンパ節郭清を伴う定型的胃切除術である. しかし, 手術後に一定の頻度で縫合不全や膵液瘻などの合併症が発生し, ときに重症化する. 適切な周術期管理を行うためには, 簡便かつ術前に判定可能であるとともに鋭敏な合併症予測因子が望まれている.

これまで, 術前推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR)低値が心臓大血管術後死亡率予測因子として有用であることや, 慢性腎臓病患者において術前低 eGFR 症例では結腸手術の術後感染性合併症発生率が増加するといった報告がある. 通常, 腎機能指標は術前スクリーニング検査に含まれており, urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), creatinine clearance (CCr)や eGFR は簡便な腎機能評価法として汎用されている. Hayashi らは術前 CC r 低下症例で胃癌術後合併症が有意に増加すると報告しているが, これは術前化学療法を施行した少数例に限られた検討であり, 術前治療のない定型的胃切除術後合併症と術前腎機能の関連性についての報告はみられない.

本研究の目的は, 術前腎機能指標の進行胃癌に対する定型的胃切除術後合併症発生の予測能および至適カットオフ値を検討することである.

【対象と方法】

名古屋大学消化器外科学教室で 1999 年 1 月から 2016 年 5 月に胃癌に対して胃切除術を施行した 1098 例から術前治療施行例を除外し, TNM 病期分類 (第 7 版)に準じて臨床病期 T2-4 胃癌と診断され, 根治的胃切除術が施行された 315 例を対象とした (Figure 1). 腎機能指標である術前 BUN, Cr, CCr, eGFR 値と, Clavien-Dindo 分類 grade III/IV の術後腹腔内合併症発生との関連性を後方視的に検討した.

手術は胃癌治療ガイドラインで進行胃癌に対する標準術式に位置付けられている定型的胃切除術 (胃全摘もしくは幽門側胃切除術), D2 リンパ節郭清を行った. 原則的に, 第 1 世代セフェム系抗生剤を手術直前, 手術中 3 時間ごと, 術後第 1 病日まで投与した. 通常, 経口摂取は術後第 1 病日から開始した.

統計解析には JMP 10 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用い, P 値が 0.05 未満の場合を統計学的有意差ありと判定した.

【結果】

男性 234 例 (74.3%), 女性 81 例 (25.7%)で, 年齢中央値は 66 歳 (範囲 20-96 歳)であった. T 因子はそれぞれ T2 が 143 例 (45.4%), T3 が 104 例 (33.0%), T4 が 68 例 (21.6%)であった. 臨床病期分類では IB が 91 例 (28.9%), IIA が 74 例 (23.5%), IIB が 68 例 (21.6%), IIIA が 59 例 (18.7%), IIIB が 16 例 (5.1%), IIIC が 7 例 (2.2%)であった (Table 1). 術後腹腔内合併症を 43 例 (13.7%)で認めた. 各合併症の発生数 (頻度)は縫合不全が 16 例 (5.1%), 膵液瘻が 15 例 (4.8%), 腹腔内膿瘍が 10 例 (3.2%), 腸閉塞が 3 例 (1.0%), 心肺合併症が 2 例 (0.6%), その他が 9 例 (9%)であった. 術前腎機能指標の術後腹腔内合併症発生に対する receiver operating characteristic (ROC)曲線解析から求め

られた area under the curve (AUC)値では BUN が 0.597, Cr が 0.656, CCr が 0.630, eGFR が 0.661 と eGFR が最も高い AUC 値を示した (Figure 2a). なお, 全症例の術前 eGFR 平均値は 74.1 ml/min/1.73m^2 であった. ROC 曲線解析で得た術前 eGFR 値のカットオフ値 (63.2 ml/min/1.73m^2)を用いて, eGFR 低値群 (n = 85)と eGFR 高値群 (n = 230)に分けて 2 群間で比較検討を行った. eGFR 低値群では eGFR 高値群と比べて平均年齢が高く, 循環器疾患や腎疾患の既往を高頻度に有していた (Table 2). 一方, 術前 Body mass index (BMI), 肉眼的腫瘍径, cT 因子, cN 因子, 病期, 術式, 切除リンパ節個数, 手術時間や出血量には eGFR 低値群と eGFR 高値群の間に有意差を認めなかった (Table 2). eGFR 低値群では eGFR 高値群と比べて術後腹腔内合併症発生率が高く (27.1% vs 8.7%), 術後在院期間が有意に延長していた (Figure 2b). 中でも縫合不全発生率は eGFR 低値群で有意に高値であった (Figure 3a). 多変量解析において術前 eGFR 低値は独立した術後腹腔内合併症危険因子であった (オッズ比 4.67, 95%信頼区間 2.16 - 10.5, P < 0.001) (Table 3). 年齢, 術前 BMI, 術式, 病期ごとのサブグループ解析では, いずれのグループにおいても eGFR 低値群で術後腹腔内合併症発生率が高かった (Figure 3b).

【考察】

今回の結果では, 術前 eGFR 値は縫合不全に代表される術後腹腔内合併症発生率と相関していた. またその相関性は年齢, 術前 BMI, 術式, 病期のいずれの症例群においても示されており, eGFR は進行胃癌に対する定型的胃切除術のあらゆる状況において術後腹腔内合併症予測因子となりうることが示唆された.

術前に合併症発生予測を行うことで, より具体的な術前インフォームドコンセントのために有用な情報が得られるとともに, 検出した合併症ハイリスク患者に対する補液, 抗菌剤投与, 画像診断の判断などにおいて適切な周術期管理を行うことが可能になる. 今回の検討では eGFR の術後腹腔内合併症発生に対する至適カットオフ値は 63.2 であったが, この値は日本腎臓学会が発表した CKD 診療ガイドラインでは持続的な蛋白尿がなければ正常と判断されるものである. 今回の結果から, 腎不全の臨床徴候を伴わない無症候性の段階においても, eGFR 値は術後腹腔内合併症予測因子として有用なツールとなるものと考えられる. eGFR 値が術後腹腔内合併症発生との関連性を示した理由については, ①腎機能低下に伴って薬剤や補液のクリアランスが低下しており, 手術操作部位での局所的な浮腫が創傷治癒にとって不利に働いている, ②慢性腎臓病患者において体液性・細胞性両方の免疫反応の低下があることが報告されており, 腎機能低下は感染制御能低下から局所感染遷延につながり, 腹腔内合併症の重症化に影響する, の 2 点が考えられる.

本研究は単一施設での後方視的研究であり, さらなる検証のためには大規模な前向きな研究が必要である.

【結論】

術前 eGFR 値は, 進行胃癌に対する根治的胃切除術後合併症予測因子として有用であると考えられた.