

博 士 学 位 論 文

論 文 内 容 の 要 旨

お よ び

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

東 邦 大 学

長嶋康雄より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2836 号

学位申請者 : ^{なが}長 ^{しま}嶋 ^{やす}康 ^お雄

学位論文 : Which preoperative immunonutritional index best predicts postoperative mortality after palliative surgery for malignant bowel obstruction in patients with late-stage cancer? A single-center study in Japan comparing the modified Glasgow prognostic score (mGPS), the prognostic nutritional index (PNI), and the controlling nutritional status (CONUT)

(末期癌患者の悪性腸閉塞に対する緩和ストーマ造設術の術後死亡の予測にあたり最適な術前の免疫栄養指標は何か? mGPS と PNI と CONUT を比較した日本の単施設での検討)

著者 : Yasuo Nagashima, Kimihiko Funahashi, Satoru Kagami, Mitsunori Ushigome, Tomoaki Kaneko, Yasuyuki Miura, Kimihiko Yoshida, Takamaru Koda, Akiharu Kurihara

公表誌 : Surgery Today 53(1): 22-30, 2023
DOI: 10.1007/s00595-022-02534-3

論文内容の要旨 :

背景・目的: 悪性腸閉塞 (Malignant bowel obstruction: MBO) は、癌の末期によく認められる合併症である。MBO による症状は患者の Quality of Life (QOL) を著しく低下させるため、予後の短い患者の QOL を維持するためには可能な限り低侵襲な治療を選択すべきである。狭窄箇所が複数ある MBO は、薬物療法やステント留置では閉塞症状の改善が難しい場合が多く、緩和手術 (Palliative surgery: PS) としてバイパス術かストーマ造設術の適応となる。しかしながら、PS は術後の死亡や重篤な合併症が発生するリスクが高いため、術前の予後予測因子が重要となってくる。末期癌の MBO 患者では、悪性腫瘍による腸閉塞に

よって経口摂取ができないことから深刻な栄養障害に陥っている可能性があり、また、免疫機能も低下している状態である。現在まで、術前の免疫栄養学的視点から PS 術後の死亡や重篤な合併症発生のリスクを検討した研究は少ない。本研究では、末期癌患者に発生した MBO に対する PS に関連して出現する術後の死亡と合併症の危険因子について、免疫栄養学的視点から検討した。

対象・方法：本研究は、東邦大学医療センター大森病院（以下、当院）の倫理委員会（M20302）による承認後に実施した。2005 年 1 月から 2018 年 12 月にかけて、当院で MBO に対して PS を施行した 93 例のうちで血液生化学検査結果の欠損値がない 83 例を対象にした。患者背景として年齢、性別、原発癌の種類、American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA PS)、免疫栄養学的指標として modified Glasgow prognostic score (mGPS)、the prognostic nutritional index (PNI)、the controlling nutritional status (CONUT)、手術因子として手術時間や出血量や術後合併症などを用いて、術後 30 日、60 日、90 日の死亡率を検討した。なお、mGPS \geq 2、PNI \leq 40、CONUT スコア \leq 9 を状態不良とした。

結果：対象は、男性 42 例、女性 41 例、年齢の中央値は 69 歳であった。原疾患として最も多かったのは大腸癌（45 例、54.2%）で、次いで胃癌（20 例、24.1%）だった。術前ストーマサイトマーキングは 76 例（91.6%）で施行されていた。PS は、19 例（22.9%）が緊急で実施されており、術式は、多い順にストーマ造設術 69 例（83.1%）、ストーマ造設+バイパス術 11 例（13.3%）だった。経口摂取は中央値で術後 3 日（1-61 日）に開始されていた。Clavien-Dindo 分類で Grade2 以上の術後合併症は 32 例（38.6%）に出現し、ストーマ関連合併症は 26 例（31.3%）に認められた。術後生存期間の中央値は 234 日で、術後 30 日以内での死亡は 4 例（4.8%）で、60 日以内では 15 例（18.1%）、90 日以内では 22 例（26.5%）だった。単変量解析で、術後 30 日では手術時間（ $p=0.002$ ）、術後 60 日では mGPS（ $p=0.006$ ）、術後 90 日では mGPS（ $p=0.023$ ）において有意差を認めた。多変量解析において、PS 後 30 日の群では死亡症例が 4 例しかおらず解析不能だった。60 日では、mGPS が術後死亡の独立した危険因子であった（オッズ比：9.387、 $p=0.049$ ）。90 日においては、独立した危険因子は認められなかった。全生存期間の検討では、mGPS が 2 の群と mGPS $<$ 2 の群の間に有意差を認めたが（ $p=0.013$ ）、PNI と CONUT では有意差を認めなかった。

考察：MBO は卵巣癌患者の 16～22%、結腸直腸癌患者の 25～40%に出現すると報告されている。MBO に対する PS は、MBO による難治性症状を緩和することで患者に利益をもたらすが、消化器悪性腫瘍患者の生存期間は 60 日から 90 日の範囲内であり、癌性腹膜炎や大量腹水貯留といった予後不良患者に対する手術は行うべきではないとの報告もある。本研究では、すべての患者が PS 後の中央値 3 日で経口摂取を再開することができ、術後生存期間の中央値も 234 日が得られていた。今回、末梢血で評価することができる簡便な免疫栄養学的指標である mGPS と PNI と CONUT の視点から検討を行った結果、統計学的検討にて PS 後 60 日の術後死亡には mGPS が関連していた。特に mGPS が 2 の患者では術後の予後が悪い可能性があるため、手術療法の適応を慎重に検討する必要性が示唆された。

結論：本研究の結果から、MBO を認める末期癌患者において mGPS は PS 後 60 日間の術後死亡および生存期間の優れた術前予後予測因子であることが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2836 号	氏 名	長 嶋 康 雄
学位審査担当者	主 査	伊 豫 田 明
	副 査	松 田 尚 久
	副 査	中 村 陽 一
	副 査	斉 田 芳 久
	副 査	渡 邊 学

学位論文の審査結果の要旨：

末期癌の悪性腸閉塞（Malignant bowel obstruction: MBO）患者は緩和手術（Palliative surgery: PS）としてバイパス術かストーマ造設術の適応となるが、腸閉塞によって経口摂取ができないことから深刻な栄養障害に陥っている可能性があり、免疫機能も低下している状態であることから術後の死亡や重篤な合併症が発生するリスクが高いため、その適応を決定する際には術前の予後予測が重要となってくる。そのような背景から、本研究では、末期癌患者に発生した悪性腸閉塞に対する緩和手術に関連して出現する術後の死亡と合併症の危険因子について、免疫栄養学的視点から検討された。本研究は、東邦大学医療センター大森病院（以下、当院）の倫理委員会（M20302）による承認後に実施した。2005 年 1 月から 2018 年 12 月にかけて、当院で悪性腸閉塞に対して緩和手術を施行した 93 例のうちで血液生化学検査結果の欠損値がない 83 例を対象にした。患者背景として年齢、性別、原発癌の種類、American Society of Anesthesiologists Physical Status（ASA PS）、免疫栄養学的指標として modified Glasgow prognostic score（mGPS）、the prognostic nutritional index（PNI）、the controlling nutritional status（CONUT）、手術因子として手術時間や出血量、術後合併症などを用いて、術後 30 日、60 日、90 日の死亡率を検討した。なお、mGPS \geq 2、PNI \leq 40、CONUT スコア \leq 9 を状態不良とした。

結果として、対象は男性 42 例、女性 41 例、年齢の中央値は 69 歳であった。原疾患として最も多かったのは大腸癌（45 例、54.2%）で、次いで胃癌（20 例、24.1%）だった。術前ストーマサイトマーキングは 76 例（91.6%）で施行されていた。緩和手術は、19 例（22.9%）が緊急で実施されており、術式は、多い順にストーマ造設術 69 例（83.1%）、ストーマ造設+バイパス術 11 例（13.3%）だった。経口摂取は中央値で術後 3 日（1-61 日）に開始されていた。Clavien-Dindo 分類で Grade2 以上の術後合併症は 32 例（38.6%）に出現し、ストーマ関連合併症は 26 例（31.3%）に認められた。術後生存期間の中央値は 234 日で、術後 30 日以内での死亡は 4 例（4.8%）で、60 日以内では 15 例（18.1%）、90 日以内では 22 例（26.5%）だった。単変量解析で、術後 30 日では手術時間（ $p=0.002$ ）、術後 60 日では mGPS（ $p=0.006$ ）、術後 90 日では mGPS（ $p=0.023$ ）において有意差を認めた。多変量解析において、緩和手術後 60 日では、mGPS が術後死亡の独立した危険因子であることが示され（オッズ比：9.387、 $p=0.049$ ）、全生存期間の検討では、mGPS が 2 の群と mGPS $<$ 2 の群の間に有意差を認めた（ $p=0.013$ ）ことから mGPS が 2 の患者では術後の予後が悪い可能性があるため、手術療法の適応を慎重に検討する必要性が示唆される結果であった。

学位審査会は 2025 年 1 月 27 日 19 時より、5 名の審査委員全員出席の下に開催された。研究要旨発表の後、質疑応答がなされた。主に、mGPS は手術適応を決める際に有用なのか、本研究での申請者の役割、mGPS、PNI、CONUT に関する他の報告との結果の違い、末期癌の定義、悪性腸閉塞において CRP が正常範囲である症例の頻度、今後本研究をどのように応用していくか、など多数の質問が主査、副査からなされ、それらの質問に対して申請者は適切に返答した。以上より、本論文は悪性腸閉塞患者の緩和手術に対して mGPS が予後予測に有用である可能性を明らかにした研究であり、臨床的に有用なことから審査委員全員一致で学位授与に相当すると判断し、学位審査会を終了した。