

消化器癌手術における術後感染症が癌予後に与える影響の多施設共同調査

食道癌・胃癌・大腸癌・膵臓癌・胆道癌

Multicenter study of the effect of postoperative infection on prognosis in
gastrointestinal cancer surgery

調査研究計画

日本外科感染症学会臨床研究支援委員会

2020年11月20日 (Ver.1.2)

1. 研究の背景

近年、消化器癌に対する治療は腹腔鏡下手術の保険適応の拡大や、ロボット支援手術の導入、各種抗癌剤・分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬の開発により癌予後は改善している。術後感染症は手術部位感染（SSI）と遠隔部位感染（RI）に分類される。SSIは以前より多くの施設においてサーベイランスされていて、JANISの公開情報¹⁾では徐々に減少している。周術期管理は特にSSI予防に関し、各組織からガイドラインが示され、日本に於いても消化器外科手術に対するSSI予防のためのガイドライン²⁾が示された。

消化器癌治療は手術による治癒切除が最も有効であるが、癌の進行状況によっては周術期の化学療法や放射線治療を加えることにより予後の改善が図られている。術後感染症は、それらの治療の遅れや出来なくなることが想定される。たは術後感染症により癌の再発を危惧する報告もある³⁻⁸⁾。しかし、術後感染症を発症した症例が癌の予後に対しどの程度リスクを有しているか、またその予後を悪くするリスク因子は臨床上何であるのか、感染症の種類や重症度または耐性菌感染症により違いがあるのか、などは解明されていない。

2. 研究の目的

術後感染症の発症が癌再発と予後に与える影響を調べることを目的とする。

- ① 術後感染性症を発症した症例は感染症を発症しなかった症例と比べ癌の再発と予後が悪くなっているか？
- ② 術後感染症の種類や重症度は癌の再発と予後に影響しているか？
- ③ 術後感染症発症例が癌予後を悪くしているのであれば、悪化させる因子は臨床データの何（因子）であるのか？

3. 研究組織及び研究責任者、共同研究者

- ① 研究組織：日本外科感染症学会（理事長：草地信也）の臨床研究支援委員会
が主導するものとする。「消化器癌手術における術後感染症が癌予後に与える影響の多施設共同調査」
- ② 研究責任者：丸山 弘（日本外科感染症学会 臨床研究支援委員会委員長）
- ③ 共同研究者：日本外科感染症学会周術期感染管理教育施設に参加施設を募集する。

4. 研究の対象と方法

① 研究の種類・デザイン

本研究は後方視的な観察研究である。患者情報とすでに採取されたサンプルデータの解析のみを行うため患者に対する侵襲はない。

② 研究の方法

本研究は、研究参加施設において **2013年4月1日から2015年3月31日**までに実施され治癒切除を行った消化器癌手術症例を抽出し、術後感染症発生の有無の2群に分けて、腫瘍学的予後に統計学的な差を認めるかを検討する。

(Stage別に検討する、StageIVは除く)

各施設で集めた情報の収集は、日本外科感染症学会 術後感染性合併症サーベイランスの診断基準を利用し同システムに準じ、情報を収集する。データは癌別に指定のエクセルシートに記入し、研究事務局に CD-ROM にて郵送提出をする。

③ エンドポイント

- ・ Primary endpoint : 5年全生存(Overall survival: OS)率
- ・ Secondary endpoint : 5年無病生存(Disease-free survival : DFS)率

④ 調査項目：臨床上の因子（カルテ情報から収集）

術前の患者状態

- ・ 年齢
- ・ 性別
- ・ BMI (body mass index)

- ・ ASA Score
- ・ 併存疾患の有無（疾患複数選択）
- ・ 喫煙の有無
- ・ ステロイド使用の有無
- ・ P N I（小野寺指数）, HbA1c
- ・ 腫瘍マーカー：（大腸 CEA, CA19-9）（胃 CEA, AFP）（食道 S C C, シフラ）
（膵臓 CA19-9, CEA）（胆嚢・胆道 CA19-9, CEA）

手術中因子

- ・ 手術日
- ・ 手術アプローチ（開腹 OR 鏡視下）
- ・ 開腹移行の有無
- ・ 緊急手術の有無
- ・ 手術術式
- ・ 人工肛門造設の有無
- ・ 手術時間（分）
- ・ 出血量（m l）
- ・ 輸血の有無（赤血球、FFP）
- ・ リンパ節郭清度（D 1、2、3）

- ・合併切除の有無（臓器）
- ・根治度（A/B）（治癒切除例を対象とするため C は除く）

癌に対する治療

- ・術前治療（放射線 or/and 化学療法）の有無
- ・術後（補助）化学療法の有無（開始時期）

腫瘍の状況（Stage と部位）

- ・腫瘍占拠部位
- ・ pathological TNM stage

術後感染症の発症状況・起炎菌・保菌状態の有無

- ・術後感染症（SSI, PRI）の有無（診断日）・Clavien-Dindo 分類

SSI は表層切開創 SSI、深部切開創 SSI、臓器/体腔 SSI に分けて登録する。

臓器/体腔 SSI はその原因：縫合不全・遺残膿瘍に分けて登録する。

遠隔部位感染は術後肺炎・尿路感染・抗菌薬関連下痢症（MRSA/CDI）・カテー

テル感染・ドレーン逆行性感染・原因不明の敗血症を登録する。

各感染に対する起炎菌の登録を日本外科感染症学会術後感染性合併症サーベイ

ランス項目に準じて耐性菌の保菌状態も登録する。

- ・術後合併症（感染症以外）の有無（診断日）（種類, Clavien-Dindo 分類）も登録する。

- ・膵臓癌、胆道癌の膵液漏および胆汁漏は International Study Group の基準を用いて登録する。 9,10)
- ・合併症の治療にかかった日数も登録する。

癌の転機

- ・転移・再発の有無（診断日）
- ・転移・再発に対する治療（OP・化学療法など）
- ・死亡の有無（死因）
- ・フォローアップ終了日（OP 後 5 年とする）

除外事項

- ・重複癌（同時性、異時性共に）
- ・ロボット支援手術

※ SSI の定義は、1999 年に発表された米国 CDC による定義に従い、術後 30 日以内の表層 (superficial) SSI, 深層 (deep) SSI, 臓器／体腔 (organ/space) SSI に分類する。ただし、臓器／体腔 SSI は原因別に縫合不全と遺残膿瘍と区別する。

※ RPI の定義は、術後肺炎、尿路感染症、カテーテル感染症、抗菌薬関連性腸炎である MRSA 腸炎および C. difficile 腸炎と定義する。

⑤ 研究の期間

研究予定期間（データ収集）：倫理委員会承認日 ～ 2021 年 4 月 30 日

（症例登録が少ない場合は延長も考慮する）

データ分析：2021 年 5 月 1 日～2021 年 7 月 31 日（症例登録が遅れた場合は延長も考慮する）

5. 研究対象者の選定方針

① 対象は治癒切除が行われた消化器癌（食道癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌、胆道癌）である。

② 予定症例数（想定）

研究参加施設における年間の消化器癌手術症例数によって異なるが大腸癌の登録が最も多くなると考える。大腸癌研究会から出ている大腸癌治療ガイド欄を参考にすると、全国統計 25298 例の手術症例中 Stage I ～IIIb の治癒切除例は 20998 例（83%）である。出来るだけ多くの施設からの登録を広く集うものとする。

③ 調査中止基準

本研究は、侵襲・介入を伴わない後方視的な観察研究であるため、研究対象

者への不利益はないため、調査中止基準を設定する必要はない。

6. データの提出方法と個人情報の取り扱い

本研究会は本調査研究の情報提供元医療機関の登録受付後、医療機関 ID と調査データの提出項目を癌腫別に提示する。

情報提供元医療機関は、臨床研究支援委員会の指定する項目の順にエクセルで、CD-ROM にて本研究会に提出する。

データは参加各施設で対応表を用いて匿名化し、対応表は各施設で鍵がかかった部屋に設置されるスタンドアロンのパソコンで管理する。個人識別化情報は含まない。使用するパソコンは各施設の研究責任者および分担医師のみが知るパスワードでロックし、情報の入ったファイルは研究責任者のみが知るパスワードでロックする。情報は研究終了後 5 年または結果の公表後 3 年のいずれか遅い日まで保管した後に電子的に廃棄する。本研究においては、紙媒体で個人情報を保管することはない。

学会発表等で研究結果を報告する際には、個人を直接特定できる情報は使用しない。

7. データの分析

データの分析は日本外科感染症学会臨床研究支援委員会が指名した施設

の代表者に依頼する。その選定方法は本調査研究の発案者がデータを選択し分析する。他の各癌に関しては症例登録の多い施設にデータの分析をお願いする。辞退された場合は日本外科感染症学会臨床研究援委員会が指名することとする。

8.本研究に関する倫理的配慮について

- ①本調査は患者介入のない後方視観察研究であるため、ヘルシンキ宣言を踏まえ、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われる。
- ② 本調査は情報提供元医療機関にて診療記録ならびに医事情報等の蓄積情報を連結不可能匿名化して収集する後方視研究のため、対象者への説明と同意ならびにインフォームドコンセントは行わない。
- ③ 個人情報の保護については、提出データはすべて情報提供元医療機関によって連結不可能匿名化した独自の記号を付したものを臨床研究支援委員会に提出し、分析・発表報告段階で個人情報が出ることはないよう配慮を行う。
また学会に提出された連結不可能匿名化データは本研究責任者である丸山弘を情報管理責任者として管理する。情報管理責任者は、収集データの利用を本調査の目的のみに限定し、データはカギのかかる保管庫に管理し、バッ

クアップデートデータも同様とする。このデータは5年間保存後、適切に廃棄される。

- ④ 本調査は後方視的調査であり、患者に対する介入がない。したがって本調査による患者の利益または不利益や危険性は伴わない。
- ⑤ 各施設の研究責任者は所属医療機関の倫理審査を行う。個別の事情で情報提供元の倫理審査が必要とされる場合は、提供先医療機関の倫理審査承認を基に提供元医療機関の倫理審査の手続きに委ねる。

9. 研究の報告

第34回日本外科感染症学会総会にて報告を行う。

後に、海外学会または英文の論文にて報告を行う。投稿雑誌はデータ分析を行った施設にゆだねる。

10. 研究資金

日本外科感染症学会臨床研究支援委員会から感染症関連企業に趣意書を送り、協力を要請するまた、情報提供元医療機関は日本外科感染症学会より調査実費を受領する。

11.利益相反

資金提供者は利害関係者であるため、情報提供元医療機関の選定に関与しない。また日本外科感染症学会は情報提供元医療機関に対して、本調査に関連して資金提供者に便宜を払うことを禁ずる旨を通知することで利益相反の公平性を保つ。

12.参考文献

- 1)厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）：SSI 部門 公開情報
2014 年
- 2) 消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン 2018.日本外科感染症学会 消化器外科SSI予防のための周術期管理ガイドライン作成委員会編.2018
- 3) Kulu Y, Tarantio I, Warschkow R, et al. Anastomotic leakage is associated with impaired overall and disease-free survival after curative rectal cancer resection: a propensity score analysis. *Ann Surg Oncol.* 22:2059-67. 2015
- 4) Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, et al. Impact of postoperative infection on long-term survival after potentially curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 16:311-8. 2009
- 5) Kano K, Aoyama T, Yoshikawa T, et al. The Negative Survival Impact of Infectious Complications After Surgery is Canceled Out by the Response of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 25:2034-43. 2018
- 6) Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Nakagawa N, Okada K, Takahashi S, Sued T. Prognostic impact of postoperative complication after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma stratified by the resectability status. *J Surg Oncol*, 118. 1105-1114. 2018

- 7) Aoyama T, Oba K, Honda M, et al. Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence: analyses of pooled individual patients' data from three large phase III randomized trials. *Cancer Med.* 6:1573-80. 2017
- 8) Fukami Y, Maeda A, Takayama Y, Takahashi T, Uji Masahito, Kaneoka Y. Adverse oncological outcome of surgical site infection after liver resection for colorectal liver metastasis. *Surg Today.* 2019;49:170-175.
- 9) Moritz Koch, MD,^a O. James Garden, MD,^b Robert Padbury, MD,^c Nuh N. Rahbari, MD,^a Rene Adam, MD,^d Lorenzo Capussotti, MD,^e Sheung Tat Fan, MD,^f Yukihiro Yokoyama, MD,^g Michael Crawford, MD,^h Masatoshi Makuuchi, MD,ⁱ Christopher Christophi, MD,^j Simon Banting, MD,^k Mark Brooke-Smith, MD,^l Val Usatoff, MD,^m Masato Nagino, MD,^g Guy Maddern, MD,ⁿ Thomas J. Hugh, MD,^o Jean-Nicolas Vauthey, MD,^p Paul Greig, MD,^q Myrddin Rees, MD,^r Yuji Nimura, MD,^g Joan Figueras, MD,^s Ronald P. DeMatteo, MD,^t Markus W. Buchler, MD, [€] a and Jurgen Weitz, MD. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 149 680-688 2011
- 10) Claudio Bassi, MD,^a Giovanni Marchegiani, MD,^a Christos Dervenis, MD,^b Micheal Sarr, MD,^c Mohammad Abu Hilal, MD,^d Mustapha Adham, MD,^e Peter Allen, MD,^f Roland Andersson, MD,^g Horacio J. Asbun, MD,^h Marc G. Besselink, MD,ⁱ Kevin Conlon, MD,^j Marco Del Chiaro, MD,^k Massimo Falconi, MD,^l Laureano Fernandez-Cruz, MD,^m Carlos Fernandez-del Castillo, MD,ⁿ Abe Fingerhut, MD,^o Helmut Friess, MD,^p Dirk J Gouma, MD,ⁱ Thilo Hackert, MD,^q Jakob Izbicki, MD,^r Keith D. Lillemoe, MD,ⁿ John P. Neoptolemos, MD,^s Attila Olah, MD,^t Richard Schulick, MD,^u Shailesh V. Shrikhande, MD,^v Tadahiro Takada, MD,^w Kyoichi Takaori, MD,^x William Traverso, MD,^y Charles R. Vollmer, MD,^z Christopher L. Wolfgang, MD,^{aa} Charles J. Yeo, MD,^{bb} Roberto Salvia, MD,^a and Marcus Buchler, MD,^q from the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 161 584-591 2016