様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 ２７ 日現在

機関番号：３４４０１
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2022
課題番号：１９Ｋ１８１３４

研究課題名（和文）消化器外科術後における細菌感染症の早期診断における新規バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of the new biomarker in the early diagnosis of bacterial infection after gastroenterological surgery

研究代表者
今井　義朗（Imai, Yoshiro）

大阪医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：６０７３４４１５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　1,800,000円

研究成果の概要（和文）：消化器外科領域における、周術期バイオマーカーとしてのプレセプシンの報告は少ない。
胃癌、食道癌術後にプレセプシンを測定して、感染性合併症との関連を、既存のバイオマーカーであるCRP、WBC、好中球と比較検討した。胃癌、食道癌いずれの術式でも、術後5、7日目のプレセプシンは感染性合併症を来した群では有意差をもって上昇していた。またROC曲線より、AUC値を測定したが、既存のマーカーと比較して、プレセプシンは一番高値であった。すなわち、プレセプシンは、感染性合併症に対して、感度、特異度ともに優れていた。
胃癌、食道癌術後の周術期感染性バイオマーカーとして、プレセプシンは有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
既存の感染症バイオマーカーであるCRP値は、術後3日目、5日目をピークに手術侵襲の影響で一過性に上昇する事が知られている。すなわち、感染性合併症による影響なのか、手術侵襲による影響なのか判別困難な事も時に生じる。近年、高齢者や基礎疾患を有する患者の増加しているため、そのような場合、念のために抗生剤を投与したり、食事開始を遅らせる事が日常診療ではしばしば経験する。不必要な検査、治療は介入は患者にとって不利益であり、それに伴う入院期間延長などは医療経済からも問題である。
プレセプシンは感度のみならず、特異度にも優れているため、そのような問題を解決することが可能であり学術的意義は高い。

研究成果の概要（英文）： There are few reports on the relationship between presepsin and postoperative infectious complications after gastrointestinal surgery. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of presepsin on postoperative infectious complications after gastrectomy and esophagectomy compared to C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC), and neutrophils (Neut). Presepsin levels on 5 and 7 post operative days (PODs) were significantly higher in the infectious complication group. The area under the curve values were the highest for presepsin on PODs 5 and 7 compared to CRP, WBC, and Neut.
Presepsin on PODs 5 and 7 after gastrectomy and esophagectomy are a useful biomarker of postoperative infectious detection complications compared to CRP, WBC, and Neut.

研究分野：消化器外科

キーワード：プレセプシン　胃癌　細菌性合併症

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

近年、高齢化社会に伴い手術患者においても、基礎体力が低下している症例が増加している。加えて、糖尿病など基礎疾患が併存する患者も多く、感染を伴う術後合併症の診断遅延は時に敗血症など重篤な合併症へと繋がる。しかし、高齢者の訴えは不明瞭なことも多く、術後疼痛管理の進歩で疼痛・発熱などの所見が表在化しないこともしばしばである。よって、確固たる客観的指標の確立が必要である。現在、汎用されている指標としてCRPやPCTが存在するが、①感染早期には上昇を認めない。②術後早期は手術侵襲に対する生体反応により上昇する（感染特異的ではない）。③指標の陰性化が鋭敏ではなく、抗生剤投与期間や入院期間が延長する。④感染症の誤認により、食事開始時期が延期し、QOLの低下を導く。⑤非感染状態に対する、抗生剤の使用により耐性菌発生に繋がる。などもあり、術後感染合併症に対し、より感度・特異度が高く、臨床経過(重症度) を鋭敏に反映する感染の指標が求められると考えた。

近年、プレセプシンが敗血症診断に有用であると報告され、敗血症重症度との相関性も指摘されていた。また、プレセプシンは、炎症性サイトカイン刺激により産生されるCRP や PCT とは産生機序が異なり、炎症惹起に際し、より早く血中に放出される。加えて、外傷や熱傷などの非感染性の侵襲による影響を受けにくい。これ等の特徴から、術後感染症の指標としても有用である可能性が高いと推察し候補に選定した。

２．研究の目的

消化管癌術後の感染性合併症におけるプレセプシンの報告はないため、周術期の感染性バイオマーカーとしてのプレセプシンの有用性を検討する

３．研究の方法

胃癌、食道癌術後のプレセプシン値と感染性合併症の関連性を検討する。術前、術後 1、3、5、7 日目に白血球、好中球数、CRP 値に加えて、プレセプシン値を測定し細菌性合併症との関連性を検討した。

胃癌、食道癌と手術侵襲、術後合併症の頻度の異なる二つの癌の手術で検討した。

４．研究成果

胃癌 108 例。年齢 71.5、男/女:75/33、腹腔鏡/ロボット /開腹:75/16/17。CD 分類 II 以上の合併症は縫合不全 7 例、膵液漏 3 例、腹腔内膿瘍 4 例、胆嚢炎 1 例、肺炎 2 例、尿路感染 1 例。合併症の有無で PSEP 値を比較したとこ ろ、術前(161 vs 157, p=0.45)は有意差なく、術後 1、3、5、7 日目は(263 vs 180, p=0.002)、(360 vs 169, p=＜0.0001)、(450 vs 159, p=＜0.0001)、(4380 vs 165, p=0.025)と有意差が認められた。術後 1、3、5、7 日目の PSEP、CRP、白血球、好中球の AUC 値は(0.73,0.65,0.63,0.62)、(0.89,0.86,0.71,0.7)、(0.86,0.86,0.71,.072)、(0.77,0.64,0.66,0.64)であり、いずれも PSEP の AUC 値が高値であった。また PSEP の術後 3 日目の cut off 値は 293 で感度 83%、特異度 83%、5 日目は 278 で感度 83%、特異度 82%と感度特異度ともに 80%以上と精度が高かった。また術後 3 日目の CRP、白血球、好中球の特異度は 67%、57%、63%、 5 日目は 77%、51%、62%であり、特異度が PSEP で特に高く、胃癌術後の周術期感染症マーカーとして有用であると考える。

食道癌 27 例。年齢 70.9、男/女:18/9、全例胸腔鏡下手術であり CD 分類 II 以上の合併症は肺炎 5 例(発症日時 10.6 日)、縫合不全 5 例(7.4 日)、蜂窩織炎 1 例(11 日)。食道癌術後に食事開始後の誤嚥による肺炎は術後比較的安定してからの合併症であり、術後早期の合併症として縫合不全の有無で PSEP 値を比較したところ、術後 1,3 日目は有意差は認められなかったが、5、7 日目は(509vs320, p=0.06), (574vs 365, p=0.04)であった。白血球、好中球数、CRP 値は、いずれの日時においても有意差は認められなかった。縫合不全の発症日時が平均 7.4 日であり術後 5、7 日目に注目したところ、PSEP、CRP、白血球、好中球の AUC 値は(0.89,0.7,0.62,0.62), (0.83,0.76,0.63,0.63)であり、いずれも PSEP の AUC 値が高値であった。また PSEP の術後 3,5 日目の cut off 値は 397(感度 100%、特異度 81.9%) 、5 日目は 401(100%、68.2%)であり感度は 100%であった。

胃癌同様、食道癌においても術後 5、7 日目の PSEP は、CRP、白血球、好中球と比較して縫合不全の診断に優れていた。また術後 5、7 日目の cut off 値はともに 400 前後であり、術後日時に関わらず cut off 値が一定であり、感染性合併症の判別に簡便なマーカーと考える。

プレセプシの cut off 値が術後日時に関わらず一定であったことは、実臨床において非常に明瞭で有用なバイオマーカーであると考える。

すなわち、消化管癌術後の周術期感染性合併症におけるプレセプシンは有用であると結論づけた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Imai Yoshiro、Tanaka Ryo、Honda Kotaro、Matsuo Kentaro、Taniguchi Kohei、Asakuma Mitsuhiro、Lee Sang-Woong	４．巻 12
２．論文標題 The usefulness of presepsin in the diagnosis of postoperative infectious complications after gastrectomy for gastric cancer: a prospective cohort study	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Scientific Reports	６．最初と最後の頁 21289
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-24780-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計4件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 今井義朗、李相雄、田中亮、本田浩太郎、内山和久
２．発表標題 胃癌術後における周術期プレセプシン値と術後細菌性合併症の関連性の検討
３．学会等名 第51回胃外科術後障害研究会
４．発表年 2021年

１．発表者名 今井義朗、李相雄、田中亮、本田浩太郎、内山和久
２．発表標題 胃癌術後の周術期プレセプシン値と細菌性合併症との関連性の検討
３．学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
４．発表年 2022年

１．発表者名 今井義朗、田中亮、松尾謙太郎、朝隈光弘、李相雄
２．発表標題 食道癌術後の縫合不全に対するプレセプシンの有用性について
３．学会等名 第76回日本食道学会学術集会
４．発表年 2022年

１．発表者名 今井義朗、田中亮、松尾謙太郎、朝隈光弘、李相雄
２．発表標題 上部消化管手術における術後細菌性合併症におけるプレセプシンの有用性について
３．学会等名 第35回日本外科感染症学科総会学術集会
４．発表年 2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関