

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08609

研究課題名(和文)大規模手術データベースを利用した食道閉鎖症根治術の術後合併症発生のリスク因子解析

研究課題名(英文) Analysis of risk factors for postoperative complications after repair of esophageal atresia using a nationwide database

研究代表者

石丸 哲也 (Ishimaru, Tetsuya)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児外科系専門診療部・診療部長

研究者番号：00633629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は食道閉鎖症根治術後の合併症発生のリスク因子をNational Clinical Databaseを用いて解析することを目的とした。5年分(2015-2019年)の大規模手術データベースから667例が抽出され、術後縫合不全の発症率は7.8%であった(n=52)。性別、在胎週数、手術アプローチ(開胸か胸腔鏡下か)、手術時間(3.5時間以上か)を候補因子として多変量解析をした結果、多段階手術(オッズ比3.52, 95%信頼区間 1.54-7.61, p=0.002)と長時間手術(オッズ比 4.01, 95%信頼区間 2.02-8.68, p<0.001)が術後縫合不全と有意に関連があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の食道閉鎖症の術後成績は過去の文献と比較して同等であることが分かった。また、手術困難症例が示唆される多段階手術と長時間手術が術後縫合不全のリスク因子であることも分かった。困難な症例では縫合不全が起きやすく、より慎重な対応が求められるということを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify risk factors for anastomotic leakage in patients who underwent esophageal atresia repair using a nationwide surgical database in Japan. We identified 667 neonates in the National Clinical Database diagnosed with esophageal atresia from 2015 to 2019. Postoperative anastomotic leakage was compared between patients to identify potential risk factors using univariate analysis. Multivariable logistic regression analysis included sex, gestational age, thoracoscopic repair, staged repair, and procedure time as independent variables. As a result, an overall leakage incidence was 7.8% (n=52). Multivariable logistic regression analysis identified staged repair (odds ratio [OR] 3.52, 95% confidence interval [CI] 1.54-7.61, p<0.001) and longer procedure time (OR 4.01, 95% CI 2.02-8.68, p<0.001) as factors associated with postoperative leakage.

研究分野：小児外科

キーワード：大規模データベース 食道閉鎖症 リスク因子解析 術後合併症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食道閉鎖症(本症)の生存率に関する研究は散見され、代表的な Spitz 分類では重症心疾患合併や低出生体重児が予後不良因子であるとされてきた。しかし近年の周産期管理や新生児医療、麻酔管理や手術手技の進歩により生存率は向上しており、我々小児外科医が次に目指すべき目標は、安全かつ確実な手術を低侵襲に提供することであると考えている。一方、本症根治術後の合併症は縫合不全が 4 - 27%、吻合部狭窄が 4 - 48%と比較的高く、入院期間の延長や追加治療の必要性が患児や家族だけでなく、医療経済に及ぼす影響は少なくない。

本症術後の合併症に関する先行研究は種々報告されているが、上記合併症の発生率に明らかな改善傾向はみられず、現在のところ合併症発生のリスク因子としてコンセンサスが得られたものはない。例えば、施設年間症例数や外科医の年間執刀数は術後成績に影響を与えないという米国のビッグデータ(3085 症例)を用いた検討[Lawrence AE: J Pediatr Surg, 2019]や、先天性心疾患の合併が本症術後の吻合部狭窄発生の影響を与えなかったという単施設からの報告(94 症例)[Stenstrom P: Gastroenterol Res Pract, 2018]がある他に、アメリカの多施設共同研究(447 症例)[Lal DR: J Pediatr Surg, 2017]やメタアナリシス[Wu Y: Pediatr Surg Int, 2017]が、開胸根治術と胸腔鏡下根治術で術後吻合部狭窄や縫合不全の発生率に差がなかったと報告している。また、日本からは奥山ら[J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2015]が胸腔鏡下根治術に関する多施設共同研究を行い、全 58 症例の術後成績が開胸手術と同等だったと報告している他、田中ら[Pediatr Surg Int, 2017]が内視鏡外科学会技術認定医が手術を行う方が、非技術認定医が行うよりも吻合部狭窄が少なかったと報告しているものの、症例数が 15 例と少ない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は本邦食道閉鎖症根治術後の合併症発生のリスク因子を解析することである。出生週数、出生体重、性別、先天性心疾患、先天性奇形の合併の有無等の患者背景や手術アプローチ(開胸か胸腔鏡下か)、手術時間などによって術後成績に差があることが明らかとなれば、治療戦略を再考することにつながり合併症の減少に寄与する可能性がある。また同時に、日本の食道閉鎖症根治術の現状及び成績を世界に発信したい。

### 3. 研究の方法

2015 年から 2019 年の間に、新生児期に食道閉鎖症根治術を行った症例を NCD データベースから抽出した。患者背景因子および治療関連項目を収集し、術後縫合不全の有無で単変量解析を行いリスク因子候補を決定した。さらに、5 つの候補因子(性別、在胎週数、手術アプローチ[開胸または胸腔鏡手術]、多段階手術、長時間手術[3.5 時間以上])を用いて多変量解析を施行した。

### 4. 研究成果

抽出された 667 例の縫合不全発生率は 7.8% (n=52)だった(表 1)。縫合不全を生じた群と生じなかった群の患者背景は同等だった(表 2)。単変量解析では、多段階手術群(6.6%対 25.6%,  $p < 0.001$ )、長時間手術[3.5 時間以上]群に縫合不全を多く認めた(3.0%対 12.6%,  $p < 0.001$ )。多変量解析でも多段階手術(オッズ比 3.52, 95%信頼区間 1.54-7.61,  $p = 0.002$ )と長時間手術(オッズ比 4.01, 95%信頼区間 2.02-8.68,  $p < 0.001$ )が術後縫合不全と有意に関連があった(表 3)。

Table 1: Patients' characteristics, procedure-related data, and outcomes

	Total
	667
<b><i>Patient characteristics</i></b>	
Sex (Male), n (%)	365 (54.7)
Gestational age	
37 weeks >	202 (30.2)
37 weeks	465 (69.7)
Weight at birth (mean (SD))	
1,500 >	54 (8.1)
1,500	613 (91.9)
Cyanotic heart disease, n (%)	
Yes	44 (6.6)
No	623 (83.4)
Any chromosomal abnormality	
Trisomy 21, n (%)	12 (1.8)
Trisomy 13, n (%)	0 (0.0)
Trisomy 18, n (%)	29 (4.3)
others, n (%)	5 (0.7)
<b><i>Treatment</i></b>	
Age at procedure (mean (SD))	3.06 (10.50) d
Weight at procedure (mean (SD))	2.61 (1.27) kg
Procedure time (mean (SD))	230.98 (107.16) m
Thoracoscopic surgery, n (%)	42 (6.3)
Primary / Staged repair (%)	624/43 (93.6/6.4)
Gastrostomy (at time of radical surgery), n (%)	34 (5.1)
Number of cases in 5 yrs	
20	152 (22.8)
21 - 79	346 (51.9)
80	169 (25.3)
<b><i>Outcomes</i></b>	
Leakage within POD30, n (%)	52 (7.8)
Unexpected reoperation within POD30, n (%)	33 (4.9)
Mortality at discharge, n (%)	18 (2.7)

SD: standard deviation

POD: postoperative day

Table 2: Comparison between patients with and without postoperative anastomotic leakage

	Patients without leakage 615	Patients with leakage 52	p-value
<b><i>Patient characteristics</i></b>			
Sex (Male), n (%)	339 (55.1)	26 (50.0)	0.57
Gestational age			0.062
< 37 weeks	183 (29.8)	19 (36.5)	
≥ 37 weeks	432 (70.2)	33 (63.5)	
Weight at birth (mean (SD))			0.273
< 1,500 g	49 (8.0)	5 (9.6)	
≥ 1,500 g	566 (92.0)	47 (90.4)	
Cyanotic heart disease, n (%)			0.828
Yes	41 (6.7)	3 (5.8)	
No	574 (93.3)	49 (94.3)	
Any chromosomal abnormality			
Trisomy 21, n (%)	11 (1.8)	1 (1.9)	1
Trisomy 13, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Trisomy 18, n (%)	28 (4.6)	1 (1.9)	0.59
Others, n (%)	4 (0.7)	1 (1.9)	0.854
<b><i>Treatment</i></b>			
Age at procedure (mean (SD)) d	2.78 (10.56)	6.30 (9.35)	0.02
Weight at procedure (mean (SD)) kg	2.59 (1.28)	2.86 (1.09)	0.264
Procedure time (mean (SD)) m	224.91 (102.82)	302.67 (130.37)	<0.001
Thoracoscopic surgery, n (%)	39 (6.3)	3 (5.8)	1
Primary / Staged repair (%)	583/32 (94.8/5.2)	41/11 (78.8/21.2)	<0.001
Gastrostomy (at time of radical surgery), n (%)	31 (5.0)	3 (5.8)	1
Number of cases in 5 yrs			0.549
≤ 20	140 ( 22.8)	12 ( 23.1)	
21–79	316 ( 51.4)	30 ( 57.7)	
≥ 80	159 ( 25.9)	10 ( 19.2)	
<b><i>Outcomes</i></b>			
Leakage within POD30, n (%)			
Unexpected reoperation within POD30, n (%)	27 (4.4)	6 (11.5)	0.051
Mortality at discharge, n (%)	14 (2.3)	4 (7.7)	0.062

SD: standard deviation POD: postoperative day

Table 3: Univariable and multivariable logistic regression analysis of anastomotic leakage

		Number	Leakage, n (%)	Univariable OR (95% CI, p-value)	Multivariable OR (95% CI, p-value)	VIF
Sex	Female	302	26 (8.6)	–	–	
	Male	365	26 (7.1)	0.81 (0.46–1.44, p=0.477)	0.74 (0.41–1.34, p=0.322)	1.0103
Gestational age	Term ( $\geq$ 37 weeks)	465	33 (7.1)	–	–	
	Preterm (< 37 weeks)	202	19 (9.4)	1.36 (0.74–2.43, p=0.308)	1.19 (0.58–2.00, p=0.783)	1.0231
Thoracoscopic repair	No	625	49 (7.8)	–	–	
	Yes	42	3 (7.1)	0.90 (0.21–2.61, p=0.870)	0.90 (0.21–2.69, p=0.865)	1.0038
Staged repair	Yes	43	11 (25.6)	–	–	
	No	624	41 (6.6)	4.89 (2.22–10.16, p<0.001)	3.52 (1.54–7.61, p=0.002)	1.0508
Procedure time	< 3.5 hrs	333	10 (3.0)	–	–	
	$\geq$ 3.5 hrs	334	42 (12.6)	4.65 (2.38–9.95, p<0.001)	4.01 (2.02–8.68, p<0.001)	1.0368

\*VIF: variance inflation factor, OR: odds ratio, CI: confidence interval

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 0件）

1. 著者名 Ishimaru T, Shinjo D, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Hayashi K, Tachimori H, Kawashima H, Fujishiro J, Yasunaga H	4. 巻 53
2. 論文標題 Risk factors for postoperative anastomotic leakage after repair of esophageal atresia: a retrospective nationwide database study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1269-1274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00595-023-02682-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ishimaru T, Shinjo D, Fujiogi M, Michihata N, Morita K, Hayashi K, Tachimori H, Kawashima H, Fujishiro J, Yasunaga H
2. 発表標題 Risk factors for postoperative leakage after esophageal atresia repair: a retrospective nationwide database study
3. 学会等名 35th International Symposium on Pediatric Surgical Research（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石丸哲也，新城大輔，藤雄木亨真，道端伸明，森田香織，林健太郎，立森久照，川嶋寛，藤代準，康永秀生
2. 発表標題 NCDデータを用いた食道閉鎖症根治術後吻合部縫合不全のリスクファクター解析
3. 学会等名 第42回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会
4. 発表年 2023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
研究分担者	道端 伸明  (Michihata Nobuaki)  (00415598)	千葉県がんセンター（研究所）・がん予防センター 予防疫学研究室・室長    (82504)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	林 健太郎 (Hayashi Kentaro)  (40814900)	埼玉県立小児医療センター（臨床研究部）・外科・医員   (82412)	
研究分担者	藤代 準 (Fujishiro Jun)  (60528438)	東京大学・医学部附属病院・教授   (12601)	
研究分担者	川嶋 寛 (Kawashima Hiroshi)  (80447408)	埼玉県立小児医療センター（臨床研究部）・外科・副部長   (82412)	

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