

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

2021年4月25日 (Ver.1.4)

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。また術後感染症自体が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 研究組織と事務局：本研究「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」は、日本外科感染症学会（理事長：草地信也）が組織している臨床研究支援委員会が主導し事務局となる。
- ② 統括責任者（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）

役割：本計画書を日本外科感染症学会周術期感染管理医・教育医に示し、研究の参加を募集する。研究責任者は共同研究機関から収集したデータを統合し、本研究の発案者および共同研究者にデータ解析、論文化を指示する。

責任：共同研究機関から収集したデータの管理・保管の責任を負うものとする。
- ③ 共同研究機関と共同研究における研究責任者と役割：参加の表明をした日

本外科感染症学会周術期感染管理教育医の施設とする。

共同研究機関と責任者・役割

共同研究機関	研究責任者	責任	役割
日本医科大学多摩永山病院	丸山 弘	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
日本医科大学付属病院	松田明久	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
広島大学病院	上村健一郎	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
日本赤十字社長浜赤十字病院	塩見尚礼	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
マツダ病院	赤木真治	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
防衛大学校病院	高畑りさ	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
大阪市立十三市民病院	井上 透	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析

日本医科大学武蔵小杉病院	横山康行	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
日本医科大学千葉北総病院	新井洋紀	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
順天堂医院大腸・肛門外科	小島 豊	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
三重大学付属病院 消化器外科	問山裕二	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
東邦大学医療センター大橋病院外科	渡邊 学	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
高知医療センター	福井康雄	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
滋賀医科大学外科	三宅 亨	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
山口大学付属病院	武田 茂	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析
大阪市立大学付属病院	新川寛二	収集した情報の管理・保管	情報収集・解析

国立がん研究センター東病院	藤田武郎	収集した情報の管 理・保管	情報収集・ 解析
市立豊中病院	清水潤三	収集した情報の管 理・保管	情報収集・ 解析

4. 研究の対象と方法

① 研究の種類・デザイン

本研究は多施設共同レトロスペクティブ・コホート研究である。調査時点ですでに存在する患者カルテ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、共同研究機関において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

(5 年無病生存率 : (手術日を起算日とし, 5 年間に再発, 二次がん発生, あら
ゆる原因による死亡のいずれも認めなかった症例の割合)

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, CA19-9) (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 (開腹もしくは鏡視下)
- ・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)
- ・リンパ節郭清度 (D 1、2、3)
- ・合併切除の有無 (臓器)
- ・大腸癌、食道癌は根治度 (A/B) (治癒切除例を対象とするため C は除く)、胃癌、膵臓癌、胆道癌は癌遺残の無い症例とする。

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（UICC/TMN 分類第 8 版）

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, RI）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)}

癌の転機

- ・転移・再発の有無（診断日）

- ・再発形式
- ・死亡の有無（死因）
- ・死亡日もしくは最終生存確認日

除外基準

活動性の重複癌を有する症例(同時性重複癌／多発癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌／多発癌)。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。

- ・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。

⑤ 研究の期間

研究予定期間（データ収集）：研究許可日～ 2021 年 8 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 11 月 30 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）

食道癌については過去の報告では鏡視下手術 214 例を対象にした術後合併症に関する報告¹¹⁾があり、鏡視下手術 300 例以上を含んだ集積を予定する。

胃癌については 1332 例を対象にした報告¹²⁾がすでにあり、1300 例以上の集積を予定する。大腸癌については術後感染症が独立した予後悪化因子とした

186 例を対象とした報告¹³⁾があるが StageIVを含んでいる。他には 3 つの

PhaseIIIの randomized trial をまとめたメタ解析の 5530 例を対象とした報告

¹⁴⁾があり、本研究でも 1500~2000 例の集積を予定する。膵臓癌では 104 例

を対象とした報告¹⁵⁾があり、本研究では 200 例以上の集積を予定する。胆道

癌に関しては同様の報告は Pub -Med で検索しても術後感染性合併症と予後

に関する報告は見当たらなかった。膵臓同様に胆道癌の予後は悪いため膵臓癌

に準じて 100~200 例程度の症例の集積を予定したい。本研究は参加施設数で

研究対象者が増減すると考えられるが上記を最低限の予定症例数とする。

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

研究事務局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種別に提示する。

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に記入し、CD-ROM にて研究事務局に提出をする。

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の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。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、データ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。本研究に関する情報等は各施設の定める手順書に従って保管する。参加施設における本研究に関する情報等の保管期限は研究終了報告書提出日から5年、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から3年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管すること

が推奨される。保管期間経過後、本研究に関する情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。本研究においては、紙媒体で個人情報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

①データの分析は研究事務局（日本外科感染症学会臨床研究支援委員会）が指名した共同研究機関施設の研究責任者に依頼する。その選定方法は本調査研究の発案者である日本医科大学に大腸癌のデータ分析を依頼する。膵臓癌に関しては広島大学外科上村健一郎先生が分析する。食道癌・胃癌・胆道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。辞退された場合は研究事務局が会議を行い指名することとする。

②データの統計学的解析方法

1) 共同研究機関において 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が行われた消化器癌手術症例（食道癌・胃癌・大腸癌・膵臓癌・胆道癌）かつ除外基準を満たさない症例を本研究の解析対象集団とする。

2) 患者背景

__前述の解析対象集団において、患者背景情報のうち頻度や割合（カテゴリー変数）や平均、中央値、および標準偏差（連続変数）などの記述統計学的方法を用いる。

3) 評価項目に対する解析

Primary endpoint：5年全生存率、および Secondary endpoint：5年無病生存率に対し、生存分析（Kaplan-meier 解析、Cox 比例ハザードモデル解析）による下記の要因との関連性の解析を行う。

関連検討要因： ①術後感染性症の発症、非発症

②術後感染症の種類や重症度

③臨床データ指標（患者背景、術中因子、腫瘍の状況）

④治療法

4) 探索的解析

患者背景等の項目で層別化したサブグループでの解析を探索的位置づけにて実施する場合がある。

5) 中止・脱落例

後ろ向き研究であり、すでに調査済みの情報を利用する研究の為、定義は行わ

ないものとする。

6) 欠損値の取扱い

原則、欠損値の補完等を行わないものとする。

7) 検定に関する設定

原則、有意水準は両側 5%とする。

統計学的解析は、フィッシャーの正確性検定、マンホイットニーU検定、 χ^2 を用いる。累積生存率の算出は Kaplan-Meier 法を用い、生存率の検定はログランク検定を用いる。解析対象項目のデータが欠損した症例は除外して統計学的解析を行う。

8.本研究に関する倫理的配慮について

- ① 本研究は侵襲及び介入を伴わない研究であり、利用する情報はいずれも過去の診療情報であり、既に通院していない患者も含まれることから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第 12 の 1 (3) の同意取得が困難な場合に該当すると考える。そのため、指針第 12 の 1 (3) ア (ウ) 及び (4) に基づき対応する。診療情報を提供する機関及び提供を受ける機関の双方において、掲示あるいは容易に到達できるホームページ等に本研究の実施を公開し、研究対象者（未成年等を対象とする場合は代諾者を含む）に拒

否の機会を与える。公開する事項は当該研究の意義、目的、方法、研究機関名、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報を含む。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。しかし、オプトアウトは参加する共同研究機関毎において行うものとする。

- ② 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匿名化した独自の記号を付したものを研究事務局に提出し、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。また研究事務局に提出された匿名化された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、データは鍵のかかる保管庫に管理し、バックアップデータも同様とする。本研究に関するデータは各施設の定める手順書に従って保管する。参加施設における本研究に関する情報等の保管期限は研究終了報告書提出日から5年、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から3年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本研究に関するデータを廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。

③ 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。

④ 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. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究機関長への報告は各研究機関の研究責任者が、当該機関の定めるところに従い、自施設の研究機関の長に対して研究の進捗状況の報告を6ヶ月毎に行う。ただし、研究を中止または終了した場合は、各研究機関の研究責任者は速やかに研究機関の長に報告を行う。また、以下に示す状況に該当するものが発生した場合も同様に、速やかに報告を行う。

- ・ 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられらるものを得た場合

- ・ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合

10.本研究データの情報の公開

①第 34 回または 35 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。投稿雑誌の選定はデータ分析を行った施設にゆだねる。

11. 研究資金

本研究において資金の募集はしない。

12.利益相反

資金の募集はしないために利益相反は無いが、研究者の利益相反は各施設で管理する。

13. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて対応する。相談は原則として電話で行うこととし、研究責任者が責任をもって対応する。

(相談および問い合わせ窓口)

日本医科大学多摩永山病院 外科

〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1

Tel:042-371-2111 (代表)

研究責任者:丸山 弘

14.参考文献

- 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
- 11) Ku-kun Li, Yin-Jian Wang, Xue-Hai Liu, Qun-You Tan, Yao-Guang Jiang, Wei Guo. The effect of postoperative complications on survival of patients after minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Endosc* 31:3475-3482.2017]
- 12) Hironori T, Takashi I, Satoshi O, Hedekazu S, Shuichi H, Naoki S, Yoshihisa Y, Kazumichi Y, Yusuke M, Kazuo H. *Ann Surg Oncol*, 16:311-318.2009
- 13) Milena Kerlin Povsic, Alojz Ihan, and Bojana Beovic. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival

- after Colorectal Cancer Surgery. *Surg Infect* ,17:700-712. 2016
- 14) Toru A, Koji O, Michitake H, Sotaro S, Chikuma H, Shuhei M, Mitsutaro K, Hiromichi M, Kosuke K, Junichi S, Shigetoyo S, and Takaki Y. Impact of postoperative complications on the colorectal cancer survival and recurrence :analysis of pooled individual patient's data from three large phase III randomized trials. *Cancer Medicine* 6:1573-1580. 2017
- 15) Naoya K, Hiroshi N, Nao K, Takaharu K, Fumiaki W, Kosuke I, Yuhei E, Hidetoshi A, Toshiki R. A lack of postoperative complications after pancreatectomy contributes to the long-term survival of patients with pancreatic cancer. *Pancreatology*, 19:686-694