

氏名（本籍）	荒尾真道	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1241号	
学位授与日付	令和5年4月19日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Skeletal muscle depletion: a risk factor for pneumonia following gastric endoscopic submucosal dissection in elderly patients	
審査委員	（主査）教授	任書晃
	（副査）教授	西城卓也 教授 松橋延壽

論文内容の要旨

【背景と目的】

内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection: ESD）は、胃腫瘍性病変に対する有効な治療法である。ESDの偶発症としては出血、穿孔、肺炎等が挙げられるが、特に高齢者では、若年者と比較して肺炎を発症しやすいことが報告されている。サルコペニアは、骨格筋量と筋力の低下に特徴づけられる症候群である。高齢者はサルコペニアを合併しやすく、同病態は様々な疾患の予後や合併症の発症、さらには侵襲的治療の偶発症と関連することが知られている。本研究では、骨格筋量の低下（Skeletal muscle depletion: SMD）が、高齢者（80歳以上）の胃ESD後肺炎の合併に及ぼす影響について検討した。

【対象と方法】

研究デザインは、単施設での後方視的コホート観察研究であり、岐阜大学医学部附属病院で2013年1月から2018年9月までの期間に胃ESDを施行した80歳以上の胃癌患者を対象とした。CT画像における腰椎L3レベルの骨格筋量を身長²で除した値（骨格筋量指数, skeletal muscle index: SMI）を算出し、日本肝臓学会のサルコペニア判定基準に基づいてSMD群（SMI ≤ 38.0cm²/m²）と非SMD群（SMI > 38.0cm²/m²）に群分けした。ESDの適応は胃癌治療ガイドラインに基づいて行い、ESDは内視鏡室にて静脈麻酔下で施行した（非気管内挿管下）。肺炎の定義は、ESD翌日に撮影された胸部CTで放射線科医が肺炎を疑う浸潤影を認めたものとし、ESD後肺炎の臨床病理学的特徴と臨床経過に及ぼす影響について検討した。統計解析は、カテゴリー変数はフィッシャーの正確度検定を、連続変数はt検定やMann-Whitney U検定を用いて評価した。ESDの処置時間と糖尿病の合併（両者とも既報の危険因子）にSMDを組み込んだ3つの説明変数でロジスティック回帰分析を行い、ESD関連肺炎の危険因子を検討した。

【結果】

対象症例数は157例で、男性が118例（75.2%）であった。基礎疾患の評価スコアであるCharlson comorbidity index (CCI) は0点が43.9%、1点が35.0%、2点が11.5%、3点が7.0%、4点が1.3%、5点が1.3%であり、基礎疾患の内訳は糖尿病が16.5%、脳血管障害の既往が11.2%、慢性肺障害が7.1%、認知機能障害が4.1%であった。SMDを認めたのは66例（42.0%）で、年齢はSMD群が83（80-94）歳、非SMD群が82（80-93）歳であった。米国腫瘍学会の全身状態の指標であるEastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) はSMD群、非SMD群ともに全例が0-1であった。また、米国麻酔科学会の全身状態の指標であるAmerican Society of Anesthesiologists Physical

Status (ASA-PS) の I, II, III は SMD 群で 9.1%, 62.1%, 28.8%, 非 SMD 群で 9.9%, 71.4%, 18.7% であった。呼吸機能検査は、1 秒率は SMD 群で $69.9 \pm 13.5\%$, 非 SMD 群で $67.8 \pm 9.2\%$, %肺活量はそれぞれ $95.7 \pm 19.7\%$, $108.0 \pm 17.0\%$ であった。

ESD の処置時間は SMD 群が 56 (10-235) 分, 非 SMD 群が 51 (10-218) 分, 切除対象となった胃癌病変の長径中央値は両群とも中央値が 15mm, 深達度(粘膜内病変)は SMD 群が 84.8%, 非 SMD 群が 82.4%, 組織型(分化型)は SMD 群が 93.8%, 非 SMD 群が 92.2% であり, いずれも有意差を認めなかった。ESD 後に発症した肺炎の合併率は, 21 例 (13.4%) であったが, その内訳は SMD 群が 14 例 (21.2%), 非 SMD 群が 7 例 (7.7%) であり, SMD 群にて有意に高値であった ($p=0.018$)。肺炎の分布は左葉のみが 12 例 (57.1%), 右葉のみが 4 例 (19.0%), 両側が 5 例 (23.8%) であり, 肺炎症例の ESD の処置時間は 65 (12-235) 分であった。ESD 後肺炎を合併した SMD 群と非 SMD 群間において, 1 秒率, %肺活量, 処置時間に有意差は認めなかった。

ロジスティック回帰分析では, 糖尿病の合併 (オッズ比 2.95, 95%信頼区間 1.02-8.57, $p=0.047$) と SMD (オッズ比 3.16, 95%信頼区間 1.18-8.50, $p=0.023$) が, ESD 後肺炎に関連する因子として抽出された。男性では, 肺炎合併症例は肺炎非合併例と比較し有意に SMI が低かったが (38.9 ± 6.6 vs. 44.3 ± 7.2 , $p=0.0034$), 女性では, 肺炎発症と SMI に関連性を認めなかった。

【考察】

ESD は胃腫瘍性病変に対する低侵襲的な治療法として広く普及しており, 高齢患者に対しても積極的に施行されている。今回の研究結果より, 80 歳以上の胃 ESD 対象症例の 42% において骨格筋量が低下していること, また CT 画像で評価すると ESD 後に 13.4% の症例で肺炎像を認めることが明らかになった。さらに骨格筋量の低下が, ESD 後肺炎の独立した危険因子であることも明らかになったが, 本研究結果は, サルコペニアを併発する高齢胃 ESD 患者においては肺炎の合併により注意する必要があることを示すものであると考えられた。

骨格筋量の低下が ESD 後肺炎の発症リスクを高める理由として, サルコペニア患者では誤嚥防止に重要な咳嗽反射や嚥下機能が低下していることが関連していると考えられた。糖尿病も ESD 後肺炎の危険因子として抽出されたが, 同病態やサルコペニアによる免疫機能の低下も, 肺炎の発症に関与していると考えられた。

【結論】

骨格筋量の低下は, 胃 ESD に関連する肺炎の危険因子である。特にサルコペニアを有する高齢者では, 嚥下機能が低下している可能性があるため, ESD を施行する際には, 日常生活において顕性誤嚥がなくとも肺炎の合併に留意する必要がある。

論文審査の結果の要旨

申請者 荒尾 真道は, 胃癌治療で行われる ESD の処置後肺炎において, ロジスティック解析と SMI 群と非 SMI 群の比較を通じて, 骨格筋量の低下と糖尿病の合併が, 肺炎発症の危険因子であることを示した。新たな危険因子は, 臨床の現場で速やかに参照できる重要な指標であり, ESD の処置後肺炎の予測など消化器病態学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Masamichi Arai, Taku Mizutani, Noritaka Ozawa, Tatsunori Hanai, Jun Takada, Masaya Kubota, Kenji Imai, Takashi Ibuka, Makoto Shiraki, Hiroshi Araki, Takuma Ishihara, Masahito Shimizu. Skeletal muscle depletion: a risk factor for pneumonia following gastric endoscopic submucosal dissection in elderly patients. Dig Dis. 39(5): 435-443, 2021. doi: 10.1159/000514275.