

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域 麻酔・疼痛制御医学教育研究分野 氏名 大山 翼
<p>(論文題目)</p> <p>Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width are associated with postoperative delirium in patients undergoing esophagectomy: a retrospective observational study</p> <p>(好中球・リンパ球比、平均血小板容積、血小板分布幅の上昇は食道癌切除術後患者における術後せん妄に関連する：後方観察研究)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>食道切除術は侵襲が高く 64%で術後合併症を認める。このうち、術後せん妄 (postoperative delirium; POD) は院内滞在期間及び ICU 滞在期間の延長、呼吸器合併症の増加に関連すると報告されており、その早期予防が食道癌患者の予後改善に重要である。POD 発症のメカニズムは明らかにされていないが、手術に伴う神経炎症との関連が報告されている。また、好中球-リンパ球比 (neutrophil-lymphocyte ratio; NLR) や血小板-リンパ球比 (platelet-lymphocyte ratio; PLR) は簡便な炎症マーカーであるが、術前の NLR 及び PLR と食道切除後の POD 発症との関連についての報告はない。さらに、平均血小板容積 (mean platelet volume; MPV) 及び血小板分布幅 (platelet distribution width; PDW) は、炎症性疾患患者において炎症の重症度を反映すると報告されている。本研究では術前の NLR、PLR、MPV、及び PDW が、食道切除術の POD 発症の予測因子となり得るかを検討した。</p> <p>2015年7月1日から2021年3月31日までに当院で食道切除術を施行された患者を対象とし、肝硬変患者、オピオイド常用患者、非食道再建症例は除外した。患者背景の他、術前の血液検査から好中球数やリンパ球数、血小板数等のデータを収集した。POD は ICDSC スコアで評価し、ICU 入室中に 4 点以上となった患者を POD 群、3 点以下を非 POD 群に分類した。両群間の患者背景及び POD の発症に関して Mann Whitney U test、Fisher's exact test を用いて統計学的比較検討した。また、交絡因子の影響の調整後の NLR、PLR、MPV、PDW と POD 発症の関連を検討する為に、多重ロジスティック回帰解析を行った。各炎症マーカーのカットオフ値は ROC 曲線を用いて算出した。全ての統計解析は EZR ソフトウェアで行い、<math>P &lt; 0.05</math> を統計学的有意差ありとした。</p> <p>110 人が解析の対象となった。20 人が POD 群、90 人が非 POD 群に分類された。両群間で患者背景に有意差はなかった。術中の RBC 輸血量は POD 群で有意に高かった。術前の NLR は POD 群で有意に高かったが、その他の炎症マーカーでは有意差を認めなかった。また、術後の炎症マーカーについてはいずれも有意差を認めなかった。ROC 曲線を用いた術前炎症マーカーのカットオフ値は、NLR 2.45、PLR 136.2、MPV 10.4、PDW 11.8 であった。単変量解析の結果、術前の NLR 2.45 以上、MPV 10.4 以上、PDW 11.8 以上に加え、術中 RBC 輸血が POD 発症と有意に相関した。また、Age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) と術中 RBC 輸血を交絡因子としての多重ロジスティック回帰解析の結果、術前 NLR 2.45 以上、MPV 10.4 以上、PDW 11.8 以上が POD 発症と有意に相関した。両群間で術後合併症に有意差は認めなかった。</p> <p>POD には炎症性サイトカインとの関連が報告されているが、その測定にはコストがかかり、可能な施設も限られている。一方、本研究で使用した炎症マーカーは血算から得られるものであり、簡便でコストも低い。本研究での術前 NLR のカットオフ値は 2.45</p>	

であり、過去の報告と比較して低値であった。MPV と PDW は炎症性疾患との関連が報告されているが、今回の研究では 2 群間で術前の MPV と PDW に有意差は認めなかった。また、POD 発症予測における MPV と PDW の AUC はそれぞれ 0.58、0.57 であり、NLR の 0.74 と比較して低値であった。しかし、多重ロジスティック回帰解析の結果は MPV、PDW と POD 発症の関連を示し、さらに多重ロジスティック回帰モデルにおける AUC はそれぞれ 0.73、0.71 であった。これまでの報告では大手術後の POD 発症率は 17~61%とされているが、本研究では 18.2%と低値であり、今後はより大規模な前向き研究が必要と考えられる。

本研究には何点かの **limitation** を伴う。まず、本研究は単施設での後方観察研究であり症例数が少ない為、選択バイアスと何らかの交絡因子が残されている可能性がある。また、本研究ではほぼ全例で術翌日に抜管された為、手術当日の鎮静薬が POD 発症に影響を及ぼした可能性がある。しかしながら、2 群間で鎮静薬の投与量に有意差はなく、抜管のタイミングが POD 発症に与える影響はわずかなものと考えられる。また、本研究では ICU 退室後の経過を追跡しておらず、退室後の POD や合併症に関する情報がなく、POD 群の患者の長期アウトカムについても評価していない。

今回の後方観察研究では、術前 NLR2.45 以上、MPV10.4 以上、PDW11.8 以上が食道切除術後の POD と関連することが示され、術前の炎症が POD 発症に影響を及ぼすことが示唆された。今後はより大規模な前向き研究が必要である。