

ステロイドの術前予防投与で食道がん手術後の
在院死亡および呼吸不全のリスクを軽減できることを示唆
——国内医療ビッグデータからの知見——

1. 発表者：

平野 佑樹（国際医療福祉大学医学部 消化器外科学教室 講師）
小西 孝明（東京大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科学 医学博士課程／
東京大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 医師）
金子 英弘（東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学講座 特任講師）
大幸 宏幸（国立がん研究センター中央病院 食道外科 科長）
板野 理（国際医療福祉大学医学部 消化器外科学教室 主任教授）
康永 秀生（東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆食道がん手術症例における手術日のステロイド使用の有無と手術後の在院死亡や術後合併症である呼吸不全との関連を、国内の医療ビッグデータを用いて調査したところ、ステロイドを使用した症例でそれらが有意に少なかったことを報告しました。
- ◆ステロイドの術前予防投与によって、食道がん術後の呼吸不全だけではなく、在院死亡も予防できる可能性を世界で初めて報告したほか、近年世界的に普及している低侵襲な胸腔鏡下手術に絞った解析でも、同様な結果であることを示しました。
- ◆本研究成果が、日本だけではなく、世界の食道がん手術の成績向上につながると期待されます。

3. 発表概要：

食道がん手術は手術ストレスが大きく、呼吸不全（注1）などの術後合併症（注2）のリスクが高いことが知られています。手術直前にステロイドを投与することで、術後合併症のリスクを軽減する方法が1990年代に日本で考案され、食道癌診療ガイドラインでも「弱く推奨」されていました。しかし、根拠となった研究はいずれも小規模であり、その有用性は特に海外では議論的でした。また、在院死亡（注3）に与える影響も不明でした。

この度、国際医療福祉大学の平野佑樹講師、板野理教授、東京大学の小西孝明医師、金子英弘特任講師、康永秀生教授、慶應義塾大学の北川雄光教授、国立がん研究センター中央病院の大幸宏幸科長らの研究グループは、国内の大規模な入院データベースを用いて、約35,000症例の食道がん手術症例を解析し、手術日にステロイドを使用した症例は使用しなかった症例と比較して、術後の在院死亡や呼吸不全が有意に少なかったことを示しました。また、近年普及している低侵襲な胸腔鏡下手術（注4）に絞った解析

でも、同様な結果であることを示しました。本研究成果が、食道がん手術の成績向上につながることを期待されます。

本研究成果は、7月14日に米国医学雑誌「*Annals of Surgery*」のオンライン版に掲載されました。なお本研究は、厚生労働科学研究費補助金（厚生労働行政推進調査事業費補助金・政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）「診療現場の実態に即した医療ビッグデータ（NDB等）を利活用できる人材育成促進に資するための研究」（課題番号：21AA2007、研究代表者：康永秀生）の支援により行われました。

4. 発表内容：

【研究の背景】

食道がん手術は手術操作が「くび（頸部）・胸部・腹部」と広範囲におよぶため手術ストレスが大きく、ストレスに対する全身の過剰な炎症反応（全身性炎症反応症候群）が一因となって呼吸不全などの術後合併症を起こすと考えられています。そこで、手術直前にステロイドを投与することで、こうした過剰な炎症反応を抑える方法が日本で考案されました。ステロイドは炎症を抑える効果がある薬剤で、発見されてから70年ほどたち、世界中で安価に使用することができます。1990年代に日本国内で8つの小規模な臨床試験が実施され、その結果をまとめた346症例のメタ分析（注5）によって、ステロイドの術前予防投与が食道がん術後の合併症リスクを軽減することが示唆されました。そのため、日本の食道癌診療ガイドラインでは術後合併症予防目的でステロイドの術前予防投与が「弱く推奨」されています。しかし、根拠となった研究はいずれも小規模であり、その有用性は特に海外では議論的でした。また過去の臨床試験はすべて開胸手術が対象だったので、近年世界的に普及している低侵襲な胸腔鏡下手術でステロイドがどの程度有効であるか不明でした。さらに、過去の研究では術後在院死亡に与える影響は十分に評価できていませんでした。そのため、本研究では、日本の医療ビッグデータ（注6）を用いてステロイドの術前予防投与と食道がん術後の在院死亡や呼吸不全との関連を調査しました。

【研究の内容】

本研究では、厚生労働科学研究 DPC データ調査研究班の DPC データベースを用いて、2010年7月から2019年3月に食道がんに対して食道切除再建術を施行した35,501例を解析対象としました。手術日にコルチコステロイド（注7）を使用した症例は22,620例（63.7%）でした。また、在院死亡、呼吸不全、重症呼吸不全を924例（2.6%）、5440例（15.3%）、2861（8.1%）に認めました。年齢や併存疾患などの背景因子を調整した解析（逆確率による重み付け法）を行ったところ、コルチコステロイドを使用した症例で在院死亡、呼吸不全、重症呼吸不全が有意に少ないことが明らかになり、オッズ比（注8）はそれぞれ0.80（95%信頼区間0.69–0.93, P値=0.003）、0.84（95%信頼区間0.79–0.90, P値<0.001）、0.87（95%信頼区間0.80–0.95, P値=0.002）でした（図1）。他の

統計学的解析方法（傾向スコアマッチング、操作変数法、多変量ロジスティック解析）でも同様の結果であることを確認しました。胸腔鏡手術に絞った解析でもコルチコステロイドが有効という結果でした。

【社会的意義】

1990年代に日本で開発された食道がん手術に対するステロイドの術前予防投与の有用のエビデンスはこれまで十分ではありませんでした。大規模なリアルワールドデータを用いて解析することで、食道がん術後の呼吸不全だけではなく、在院死亡のリスクまで軽減できる可能性を世界で初めて示すことができました。ステロイドは古くからある安価な薬で、世界中で使用できます。さらには、近年普及している胸腔鏡を用いた食道がん手術においても有意義であると考えられます。本研究結果が、日本だけではなく、世界の食道がん手術の成績向上につながると期待されます。

<共同研究者リスト>

伊東 秀崇（東京大学医学部附属病院 循環器内科 研究員）
松田 諭（慶應義塾大学医学部 外科学教室（一般・消化器） 助教）
川久保 博文（慶應義塾大学医学部 外科学教室（一般・消化器） 准教授）
宇田 和晃（筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野 助教）
松居 宏樹（東京大学大学院医学系研究科 臨床疫学・経済学 助教）
伏見 清秀（東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授）
北川 雄光（慶應義塾大学医学部 外科学教室（一般・消化器） 教授）

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Annals of Surgery*（オンライン版：7月14日）

論文タイトル：Impact of prophylactic corticosteroid use on in-hospital mortality and respiratory failure after esophagectomy for esophageal cancer: Nationwide inpatient data study in Japan

著者：Yuki Hirano, MD, PhD, Takaaki Konishi, MD, Hidehiro Kaneko, MD, PhD, Hidetaka Itoh, MD, Satoru Matsuda, MD, PhD, Hirofumi Kawakubo, MD, PhD, Kazuaki Uda, MPH, PhD, Hiroki Matsui, MPH, Kiyohide Fushimi, MD, PhD, Hiroyuki Daiko, MD, PhD, Osamu Itano, MD, PhD, Hideo Yasunaga, MD, PhD, Yuko Kitagawa, MD, PhD

DOI 番号：10.1097/SLA.0000000000005502

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

国際医療福祉大学医学部 消化器外科学教室

講師 平野 佑樹（ひらの ゆうき）

東京大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科

医師 小西 孝明（こにし たかあき）

東京大学大学院医学系研究科 先進循環器病学講座

特任講師 金子 英弘（かねこ ひでひろ）

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

国際医療福祉大学 東京事務所 広報部

担当：赤津

電話：03-5574-3828（直通） E-mail：press@iuhw.ac.jp

国立がん研究センター 企画戦略局 広報企画室

電話：03-3542-2511 E-mail：ncc-admin@ncc.go.jp

7. 用語解説：

（注1）呼吸不全：

肺がダメージを受けることで、全身に十分な酸素がまわらなくなってしまう状態です。本研究では人工呼吸器によるサポートを受けた期間が2日間より長かった場合に「呼吸不全」、7日間より長かった場合を「重症呼吸不全」と定義しました。

（注2）術後合併症：

手術を受けたことが原因となって起こる病気です。食道がんでは呼吸不全などが発生することがあります。

（注3）在院死亡：

手術後に入院したまま亡くなってしまいます。食道がん手術では手術後の呼吸不全などがその原因になります。

(注 4) 低侵襲手術 (胸腔鏡下手術) :

手術創 (きず) が小さい身体に対する負担が少ない手術です。

(注 5) メタ分析 :

複数の研究の結果を統合して分析する研究法です。

(注 6) 医療ビッグデータ/リアルワールドデータ :

近年、日常臨床で得られた診療データが全国規模で収集・統合され、大規模なデータベースとして研究利用されています。臨床試験よりも多くの施設からの多様な患者さんの多数のデータが含まれていることで注目されています。今回利用した DPC (Diagnosis Procedure Combination) データベースは、全国の 1200 以上の施設から年間 800 万件以上の入院患者データ (患者背景、診療行為に関する情報など) を収集している医療ビッグデータです。

(注 7) コルチコステロイド :

副腎皮質でつくられるステロイドホルモンの総称で、一般的にステロイドと呼ばれている薬はコルチコステロイドです。

(注 8) オッズ比 :

ある事象の起こりやすさを 2 つの群で比較するための尺度です。例えば、在院死亡のオッズ比 0.80 とは、在院死亡する確率が相対的に 2 割低いことを意味します。

8. 添付資料：

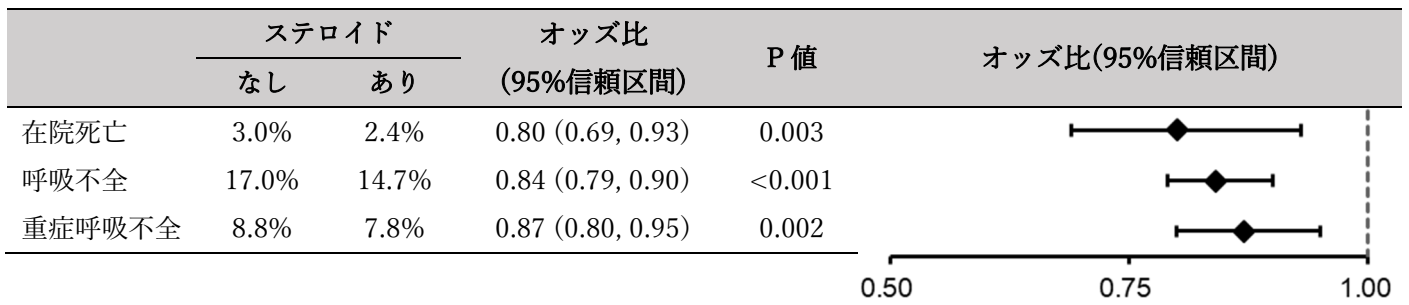


図1 手術日のステロイド使用の有無と食道がん術後の短期成績の関連（逆確率による重み付け法での解析）
 手術日にステロイドを使用した症例（ステロイドあり）は使用しなかった症例（ステロイドなし）と比較して、統計学的有意に術後の在院死亡、呼吸不全、重症呼吸不全が少なかったことを示しています。