日消外会誌　31（7）：1781～1787，1998年

血清総コレステロール値を用いた術後感染症の早期診断
―多変量解析による検討―

日本医科大学外科学第1教室
秋谷　行宏　　恩田　昌彦　　古川　清憲　　鈴木　英之

血清総コレステロール値を用いて術後感染症の早期診断について検討した．1995年7月から1997年6月までの胃・大腸切除症例111例を対象に術後10日目までの術後感染の有無により感染群（13例）と非感染群（98例）に分けた．術後3日目の血液生化学検査項目を含む臨床データを両群間で単変量解析で比較したところ，感染群のリンパ球数，総コレステロール（TC），総蛋白は有意に低く，体温，脈拍数，CRPは高かった．多変量解析のロジスティック回帰分析では臓器別で，胃手術例ではTCを含む8項目，結腸手術例ではTCを含む3項目の組み合わせが良好であり，overallの正診率はそれぞれ95.1%，95.4%，sensitivityはともに80.0%であった．なお，直腸ではoverallの正診率は高かったがsensitivityは低かった．以上より，術後感染症は，術後3日目の総コレステロールを含む臨床データを用いたロジスティック回帰分析から早期診断可能であった．

Key words: postoperative infection, early diagnosis, serum total cholesterol, multivariate analysis, digestive tract

はじめに

外科手術における術後感染症は手術成績の低下のみならず，不幸な転帰をもたらすことも少なくない．それゆえ，術後感染の防止のさまざまな施策は当然であるが，たとえ術後感染が発症しても，重症化させないために，その早期診断は極めて重要である．

消化器外科手術における術後感染の早期診断あるいは発症予測は，術前や術中のデータ[1)~3)]あるいは術後のデータ[4)5)]を基にさまざま検討されてきたが，満足すべき成績が得られていないのが現状である．

感染症時に低コレステロール血症[6)~10)]がみられることが知られているが，血清コレステロール値を術後感染症の早期診断に用いた報告は見当たらない．

そこで，著者らは，胃・大腸手術の術後3日目の総コレステロールを含む血液検査データから，術後感染症の早期診断が可能であるか否かを，多変量解析を用いて検討したところ，良好な成績を得たので報告する．

対　象

1995年7月から1997年6月までの2年間に，当科で待機的に胃または大腸切除術を施行した症例のうち，術前（術前1週間以内）と術後3日目に，血算，白血球像のほか，総コレステロール（以下，TCと略記），トリグリセリド（以下，TGと略記）を含む13項目について血液生化学検査を行った111症例（胃癌41例，結腸癌43例，直腸癌27例）を対象とした（**Table 1の1.**）．年齢は，27歳から86歳までで平均62.6歳，男女比は男70例，女41例であった．いずれの症例も術前に感染症を認めなかった．術前に化学療法を行った症例は除外した．また，術後縫合不全症例は手術手技による影響が大きいため対象から除外した．

方　法

術後10日以内に発症した術後感染症の有無によっ

Table 1　Examinations

1. Blood examination on pre- and the 3rd- operative day.
(1) Hematology, leukocyte analysis percent
(2) Blood chemistry
Total cholesterol, triglyceride, and 11 items as follows.
(11 items: GOT, GPT, LDH, γ-GTP, T-Bil, TP, Alb, BUN, Cre, UA, CRP)
2. Body temp. and pulse on pre- and the 3rd- operative day.
3. Preoperative PNI.
4. Operation time, blood loss, and blood transfusion.

＜1998年3月11日受理＞別刷請求先：秋谷　行宏
〒113-8603　東京都文京区千駄木1－1－5　日本医科大学第1外科

て，感染群（13例）と非感染群（98例）の2群に分けた．術後3日以内に臨床的に感染症を認めた症例はなかった．

なお，術後感染症はドレーンや手術創部などから肉眼的に膿汁の流出や貯留を認めたもの，術後3日目以降に38°C以上の発熱が3日以上続いたもの，X線写真やCT検査，超音波検査などの各種画像診断で感染巣ありと診断されたものとし，単にドレーンなどから細菌が証明されただけのものや縫合糸膿瘍の発赤のみは除外した．

はじめに，術前と術後3日目にTable 1で示した項目について，それぞれ両群間でt検定を行った．次に，術後3日目において111例の全症例，ならびに胃，結腸，直腸の臓器別について，術後感染の早期診断が可能か否か，それぞれ多変量解析のロジスティック回帰分析を用いて検討した．従来から感染症の診断に用いられてきた体温，脈拍数，白血球数(以下，WBCと略記)，分葉核球数（以下，Segと略記），リンパ球数（以下，Lyと略記），総蛋白（以下，TPと略記），アルブミン（以下，Albと略記），CRPの他に，TCとTGの脂質を入れた10項目で検討し，最も良い正診率，誤診率が導き出せるような組み合わせを求めて繰り返し解析した．術後感染発症の確率は，確率$=1/(1+e^{-z})$[11](eは自然対数の底，zは解析により計算される数値)で求められ，確率が0.5より大きいとき術後感染発症が診断される．

統計ソフトはSPSS社のSPSS for Windows 6.1.3 Medical packを使用し，統計学的にはp値が0.05未満を有意差ありとした．

成　績

1．術後感染症の内訳

術後感染は111例中13例（21か所）に発症し，その発症率は11.7%であった．その内訳は，術野感染6.3%（7か所），遠隔感染12.6%（14か所）であった．臓器別のその内訳は胃，結腸，直腸で術野感染はそれぞれ7.3%，7.0%，3.7%であり，遠隔感染はそれぞれ9.8%，14.0%，14.8%であった（**Table 2**）．

2．術前の背景因子

両群とも男性が多かったが，男女比，年齢，小野寺ら[12]のPNIでは両群間に有意差を認めなかった（**Table 3**）．

3．術前の臨床検査データ

TGのみが感染群95±38mg/dlで非感染群124±67mg/dlに比べて有意に低値（$p<0.05$）であったが，ともに基準値内であった．

4．術中因子

手術時間，術中出血量，術中輸血の有無では両群間に有意差を認めなかった（**Table 3**）．

5．術後3日目の臨床検査データ

感染群のLy，TC，TPは非感染群に比べて有意に低

Table 2　Details of post operative infections

	Kind of infection		No. of infection
Stomach (41 cases)	Surgical site infection (7.3%)	Wound infection	2
		Intraabdominal abscess	1
	General infection (9.8%)	Pneumonia	2
		IVH catheter infection	1
		Sepsis	1
Colon (43 cases)	Surgical site infection (7.0%)	Wound infection	2
		Intra-abdominal abscess	1
	General infection (14.0%)	Pneumonia	3
		IVH catheter infection	2
		Urinary tract infection	1
Rectum (27 cases)	Surgical site infection (3.7%)	Intra-abdominal abscess	1
	General infection (14.8%)	Pneumonia	1
		IVH catheter infection	1
		Urinary tract infection	1
		Sepsis	1

*21 post operative infections occurred in 13 cases, including overlap, among 111 cases observed.

Table 3 Background

	infection group	no infection group
Sex(Male：Female)	10：3	60：38
Age	66.5±9.9	62.1±11.6
Preoperative PNI	42.5±15.3	46.6±5.9
Operation time(min)	191±69	161±60
Blood loss(ml)	462±286	492±443
Blood transfusion(case)	3/13	16/98

PNI：Onodera's index
(＝10×albumin＋0.005×lymphocyte)

mean±SD

Table 4 Clinical data on the third post operative day

	infection group	no infection group
Body temperature(°C)(1)	37.9±0.7	37.3±0.5
Pulse(/min)(1)	93±13	84±11
Lymphocyte(/mm³)(2)	760±574	1,131±537
Total cholesterol(mg/dl)(1)	112±20	150±32
Total protein(g/dl)(2)	5.0±0.5	5.4±0.5
CRP(mg/dl)(1)	30.2±9.9	17.9±9.6

mean±SD
(1)：$p<0.01$，(2)：$p<0.05$

く，体温，脈拍数，CRP は有意に高値であった(**Table 4**)．

6．術後3日目の臨床検査データのロジスティック回帰分析

111例全症例についてみると，CRP と TC が術後感染発症の最重要因子であった．しかしこの2項目を使った解析では術後感染発症の overall の正診率は91.0%にもかかわらず，sensitivity は46.2%にすぎなかった(**Table 5**)．なお，overall の正診率は，術後感染症を認めなかった症例で感染なしと診断された症例と，術後感染症を認めた症例で感染ありと診断された症例の両方を含んでいる．また，術後感染症の単一例と重複例の間には overall の正診率，sensitivity ともに差を認めなかった．

臓器別にみると，胃手術例では TC が術後感染発症の重要因子であり，術後感染発症の overall の正診率は87.8%であった．しかし，TC のみでは実際に感染症が発症しているのにも関わらず，感染を全く診断出来なかった．そこでさらに良好な組み合わせを探したところ，WBC，Ly，Seg，TC，TG，TP，Alb，CRP の8項目で術後感染発症の overall の正診率は95.1%，sensitivity は80.0%であった（**Table 6**）．

結腸手術例では CRP，Ly，TC の3項目の組み合わせが最も良好で，術後感染発症の overall の正診率は95.4%，sensitivity は80.0%であった（**Table 7**）．

Table 5 Results of logistic regression analysis(1)

All cases (111 cases)
Two parameter analysis (TC and CRP)

Observed	Predicted		Percent Correct
	no infection	infection	
no infection	95	3	96.9%
infection	7	6	46.2%

Overall 91.0%

Table 6 Results of logistic regression analysis(2)

Gastric operations (41 cases)
Eight. parameter analysis
(WBC, Ly, Seg, TC, TG, TP Alb and CRP)

Observed	Predicted		Percent Correct
	no infection	infection	
no infection	35	1	97.2%
infection	1	4	80.0%

Overall 95.1%

直腸手術例では CRP，Ly，TC の3項目の組み合わせが良好だった．この3項目では術後感染発症の overall の正診率は92.6%であったものの，sensitivity は33.3%しかなかった．その他の組み合わせでも良い

結果が得られなかった（**Table 8**）.

術後感染発症の診断はFig. 1に示したとおりである．なお，Zについては**Table 9**のごとく臓器別で計算される．

考　察

常在菌を有する消化管が手術対象となる消化器外科手術は，他の領域の手術に比べて術後感染症を合併しやい[13]．また，術後感染症が重篤化し，不幸な転帰をとることも少なからず経験する．それゆえ，たとえ術後感染が発症したとしても出来る限り早期に治療を開始し，病態の重篤化を防止するなどの種々の対策をたてるために，その早期診断は重要である．

Table 7　Results of logistic regression analysis (3)

Colon operations (43 cases)
Three parameter analysis (TC, Ly, and CRP)

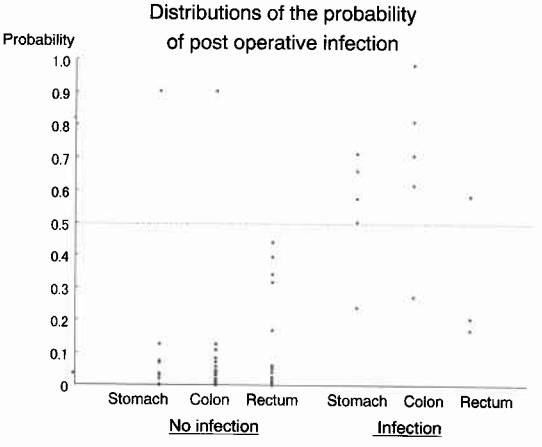
Observed	Predicted		Percent Correct
	no infection	infection	
no infection	37	1	97.4%
infection	1	4	80.0%
			Overall 95.4%

Table 8　Results of logistic regression analysis (4)

Rectal operations (27 cases)
Three parameter analysis (TC, Ly, and CRP)

Observed	Predicted		Percent Correct
	no infection	infection	
no infection	24	0	100.0%
infection	2	1	33.3%
			Overall 92.6%

Fig. 1　Distributions of the probability of post operative infection



従来から，術前・術中のさまざまなデータから術後の易感染性を述べる報告は多い．すなわち，低栄養状態[1]，高齢，糖尿病，長時間に及ぶ手術，多量の術中出血症例[14]では，術後感染を発症しやすく，また，直腸癌手術の術後感染は術前の栄養状態などがそのrisk factorであったり[3]，消化器癌の術後合併症は，術前のリンパ球やLDH，術中出血量，手術時間と強く相関[2]していたと報告されている．また，大腸癌手術の術後感染症は術中の低体温と密接に関連していた[15]との報告もあり，術中の体温についても今後検討すべきことがらと考える．

術後感染症の診断は術後1週目以降には発熱，局所所見，白血球増多，血沈亢進，CRPの上昇，各種画像診断などを参考にして比較的容易であるが，手術による外科的侵襲の影響が残っている術後早期に術後感染症の診断を行うことは困難である．それゆえ，術後早期の感染症の診断に関する報告はほとんど見当たらない．

坂口ら[5]は胃癌手術例を対象に，術前PNIが45以下，手術時間360分以上，術中出血量750ml以上に術後感染発症率が高く，術後4日目の好中球数，桿状核球とリンパ球の相対比，CRPの情報などから術後感染症の早期診断が可能とし，さらにファジー推論による術後感染症早期診断システムを開発中と報告している．

一方，横山[4]は術後3日目の38°C以上の発熱，術後3日目の白血球数，CRPが術後1～2日目の値より上昇していると術後感染ありと判定して抗菌薬を変更し，20%近くが術後感染を認めなかったとし，術後感染症の予知は困難であると述べている．

ところで，呼吸器感染症[6][7]，髄膜炎[6]，あるいは肺炎球菌，サルモネラ感染[8]，さらに外傷，糖尿病，心臓外科手術，消化器外科手術などに合併した敗血症では低コレステロール血症[9]が認められている．また，腹膜炎手術の予後因子[10]の1つとして，術前の低コレステロール血症（TC<130mg/dl）が予後不良と報告されている．このような感染症時に低値を示したり，腹膜炎の予後因子の1つである血清総コレステロールを術後感染症の診断に用いた報告はいまだ見あたらない．

そこで，著者らは比較的術後感染症が多い胃・大腸手術症例を対象として，術後早期すなわち術後3日目の血清総コレステロールを含めた臨床検査データから術後感染症が診断可能であるか否かを単変量解析（t

Table 9 Probability of post operative infection

Probability $=1/(1+e^{-z})$

Gastric operations:	Colon operations:	Rectal operations:
Z=24.7426×Alb +0.4621×CRP +0.0113×WBC −8.8292×TP −0.1957×TC −0.1645×TG −0.0125×Seg −0.0129×Ly −0.9073	Z=0.1233×CRP −0.0008×Ly −0.0914×TC +6.4211	Z=0.272×CRP −0.000078×Ly −0.08×TC +2.2859

検定）および多変量解析を用いて検討した．術後3日目とした理由は，教室における術後のルーチン血液検査は術後1，3，7日目に行っていること，以前には測定していなかった血清総コレステロールを術後3日目のルーチン検査に組み込むことが容易であること，術後3日目早朝までは特別な事情がない限り禁飲食で，脂肪製剤の輸液も行わないため，外因性のコレステロールの影響を考慮していないことなどである．

術後3日目に感染群と非感染群との間で臨床検査データについてt検定を行った．体温，脈拍数，Ly，TC，TP，CRPでは有意差を認めたが，それぞれ単独では従来の報告と同じように術後感染症の診断が困難であった．そこで多変量解析にて検討した．一般にある疾患の転帰（リスクの推定）にはロジスティック回帰分析を用いることが適当[11]との考えから，ロジスティック回帰分析にて検討した．

111例全体では，CRPとTCが術後感染発症の重要な因子であった．しかし，overallの高い正診率に比べて，実際のsensitivityは過半数にも満たなかった．このようにoverallの正診率とsensitivityに差を生じた理由は，感染症が発症しなかった症例が対象の88.3%と多く，しかもそのなかで感染が発症しないと診断された，つまりspecificityが96.9%と高率であったからである．

術後感染症の早期診断が胃・大腸の全体で可能ならば臨床応用するのに簡便であるが，このように111例全体の解析では満足する結果が得られなかったので臓器別に検討を加えた．

胃手術例ではTCを含めた8項目，結腸手術例ではTCを含めた3項目を用いた組み合わせが最も良好であり，それぞれoverallの正診率と術後感染症に対するsensitivity，specificityは高く，満足すべき結果と考える．これに対して，直腸手術例ではいずれの組み合わせでもsensitivityが低く，満足な結果が得られなかった．これは白血球像の欠落と縫合不全により対象症例数が減少し，母集団に偏りが生じたためと考える．

以上のように全症例，胃，結腸手術のロジスティック回帰分析からTCが術後感染症の診断の重要な因子として関わっていた．

ところで，低コレステロール血症の患者では血清IL-1β，IL-6，TNFなどのサイトカインが高値を呈し[16]，ラットにIL-1βを投与すると総コレステロールの低下を認めた[17]との報告がある．TNF，IL-6，IL-1β，IFNβなどのサイトカインは肝でのアポ蛋白の合成，分泌を抑える作用[18]，低比重リポ蛋白（LDL）レセプターを増加させる作用[19][20]，レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）活性を低下させる作用[18][21]などがあり，これによって低コレステロール血症をもたらすとされている．

外科手術によって局所の組織が破壊されると，細胞膜の構成成分であるコレステロールの代謝が全身的にも局所的にも影響を受けることになる．局所では組織修復のために細胞骨格の多く（細胞膜に85%以上）を占める[22]コレステロールが必要となり，手術侵襲により増加したサイトカイン[23]の作用によって低コレステロール血症を来たす．そのうえ，感染が生じると組織修復のためのコレステロールがさらに必要となり，感染時の高サイトカイン血症[24]とあいまって，さらに低コレステロール血症をもたらすと考えられる．

以上，消化器外科手術の術後3日目の血清総コレステロールを含めた臨床検査データを用いたロジスティック回帰分析を行い，術後感染症の早期診断は，胃手術例で正診率で95.1%，sensitivity 80.0%，結腸手術例で正診率95.4%，sensitivity 80.0%と，可能で

あった.

文　献

1) 佐藤　真, 松原要一, 小山　真ほか：栄養状態から見た手術患者のリスク評価法—栄養学的危険指数(NRI)の有用性について. 輸液栄ジャーナル　6：281—288, 1984
2) 中谷正史, 金丸太一, 宇佐美真ほか：多変量解析を用いた術後合併症発生の予測について. 輸液栄ジャーナル　6：265—273, 1984
3) 矢口豊久, 仲田和彦, 中村　肇ほか：腹会陰式直腸切断患者の術後感染に関する研究—多変量解析の手術患者への応用—. 外科と代謝・栄　22：289—295, 1988
4) 横山　隆：術後感染症の予知と対策. 日消外会誌　30：126—131, 1997
5) 坂口　聡, 谷村　弘, 馬庭芳朗ほか：術後感染症の白血球核左方移動による早期診断. 日外感染症研　8：55—59, 1996
6) Sammalkorpi K, Aitonen VV, Kerttula Y et al: Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. Metabolism 37：859—865, 1988
7) Kerttula Y, Weber T: Serum lipids in pneumonia of different aetiology. Ann Clin Res 20：184—188, 1988
8) Fiser RH, Denniston JC, Beisel WR: Infection with diplococcus pneumoniae and salmonella typhimurium in monkeys: Changes in plasma lipids and lipoproteins. J Infect Dis 125：54—60, 1972
9) Alvarez C, Ramos A: Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. Clin Chem 32：142—145, 1986
10) Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S et al: Prognosis in intraabdominal infections. Arch Surg 131：641—645, 1996
11) 前谷俊三：予後因子と多変量解析. 前谷俊三編. 臨床生存分析. 南江堂, 東京, 1996, p101—159
12) 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎：Stage IV・V (Vは大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界. 日外会誌　85：1001—1005, 1984
13) Cruse PJE, Foord R: The epidemiology of wound infection. Surg Clin North Am 60：27—40, 1980
14) 児玉　節, 横山　隆：術後感染症の発症要因. 品川長夫, 横山　隆編. 術後感染予防指針—一般外科領域—. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1990, p38—44
14) Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative normothermia to incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. N Engl J Med 334：1209—1215, 1996
16) Ettinger WH, Harris T, Verdery RB et al: Evidence for inflammation as a cause of hypocholesterolemia in older people. J Am Geriatr Soc 43：264—266, 1995
17) Hermus ARMM, Sweep CGJ, Demacker PNM et al: Continuous infusion of interleukin-1β in rats induces a profound fall in plasma levels of cholesterol and triglycerides. Arterioscler Thromb 12：1036—1043, 1992
18) Ettinger WH, Varma VK, Thomas MS et al: Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. Arterioscler Thromb 14：8—13, 1994
19) Schectman G, Kaul S, Mueller RA et al: The effect of interferon on the metabolism of LDLs. Arterioscler Thromb 12：1053—1062, 1992
20) Grove RI, Mazzucco C, Allegretto N et al: Macrophage-derived factors increase low-density-lipoprotein uptake and receptor number in cultured human liver cells. J Lipid Res 32：1889—1898, 1991
21) Ettinger WH, Miller LD, Albers JJ et al: Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin: cholestero acyltransferase in cynomolgus monkeys. J Lipid Res 31：1099—1108, 1990
22) 奥田九一郎訳：コレステロールとステロイドホルモンの生合成と代謝. 野口知雄, 城戸　亮監訳. 医科生化学. 講談社, 東京, 1986, p436—477
23) 荒川博文, 小川道雄：手術侵襲とサイトカイン. 集中治療　4：1345—1355, 1992.
24) 斎藤英昭, 福島亮治, 橋口陽二郎ほか：感染症とサイトカイン. 外科治療　65：156—164, 1991

Early Diagnosis of Postoperative Infection Using Serum Total Cholesterol Level
—Mutivariate Analysis Study—

Yukihiro Akiya, Masahiko Onda, Kiyonori Furukawa and Hideyuki Suzuki
First Department of Surgery, Nippon Medical School

The purpose of the current study is designed to determine whether it is possible to predict the incidence of postoperative infection. One hundred and eleven cases of gastric and colorectal operations, which were carried out between July 1995 and June 1997, were divided into two groups as follows. Thirteen cases suffered from postoperative infection (infection group), ninety-eight were infection free until the 10th postoperative day (POD10) (no infection group). We analyzed examinations of both groups on POD3 with univariate analysis. Lymphocyte counts (Ly), total cholesterol (TC), and total protein (TP) of the infection group were obviously lower than those of the no infection group. Body temperature, pulse and CRP were higher in the infection group than in no the infection group. Then, we utilized logistic regression analysis in multivariate analysis to evaluate which parameters (e.g. WBC, Ly, TC, triglyceride, TP, albumin, CRP) should be employed. Consequently, in gastric operations, 8 parameters were analyzed including TC, and in colon operations, 3 parameters were analyzed including TC, which produced the best overall percent correct and sensitivity between prediction and observation. The overall percent correct for analysis was 95.1% for gastric operations, and 95.4% for colon operations, and the sensitivity of analysis was 80.0% for both gastric and colon operations. However, in rectal operations, the overall percent correct was satisfactory, but the sensitivity was lower than that of gastric and colon operations. Taken together, we conclude that early diagnosis of postoperative infection is possible by utilizing logistic regression analysis of clinical data on POD3 including the serum total cholesterol level.

Reprint requests: Yukihiro Akiya First Department of Surgery, Nippon Medical School
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603 JAPAN