

学位論文 (博士)

A low Prognostic Nutritional Index is associated with increased remote infections within 30 days of colorectal surgery: a retrospective cohort study
(Prognostic Nutritional Index 低値は結腸直腸術後 30 日以内の遠隔部位感染症の増加に関連する :
後ろ向きコホート研究)

氏名 岡 智之

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 臨床薬理学講座

令和5年8月

目 次

| | |
|----------|----|
| 1. 要旨 | 1 |
| 2. 研究の背景 | 2 |
| 3. 目的 | 2 |
| 4. 方法 | 2 |
| (1) 対象患者 | 2 |
| (2) 調査方法 | 3 |
| (3) 疾患定義 | 3 |
| (4) 解析 | 4 |
| 5. 結果 | 6 |
| 6. 考察 | 13 |
| 7. 結語 | 16 |
| 8. 謝辞 | 16 |
| 9. 参考文献 | 17 |

1. 要旨

背景：術後感染症が発生すると入院期間の延長や患者予後を悪化させるため、その予防・管理は重要である。手術操作の及ぶ部位に発生する手術部位感染症(surgical site infection: SSI)に関しては多くの研究結果が報告されているが、術野外に発生する遠隔部位感染(remote infection: RI)に関しては限られる。本研究は、結腸直腸手術後 30 日以内の遠隔感染 (RI) のリスク因子を明らかにすることを目的とした。

方法：2015 年 4 月から 2019 年 3 月までに山口大学医学部附属病院または宇部興産中央病院で結腸直腸手術を受けた患者 660 名を対象として後方視的に調査を行った。電子カルテを用いて、手術後 30 日以内の SSI および RI の発生を確認し、関連因子に関する情報を調査した。607 名（年齢中央値 71 歳）の患者を対象に、単変量解析および多変量解析を実施し、有意なリスク因子を特定した。

結果：SSI 発生は 78 人（13%）、RI 発生は 38 人（6.3%）であった。RI と診断された 38 名のうち、14 名（36.8%）が血流感染症、13 名（34.2%）が尿路感染症、8 名（21.1%）が *Clostridioides difficile* 感染症、7 名（18.4%）が呼吸器感染症だった。多変量解析の結果、SSI 発生に関連が見られたのは腹腔鏡下手術 (OR, 0.42; 95% CI, 0.23-0.77; P = 0.005)、血清アルブミン < 3.5g/dL (OR, 1.82; 95% CI, 1.01-3.28; P = 0.046)、人工肛門造設 (OR, 2.16; 95% CI, 1.08-4.36; P = 0.030)、手術時間 \geq 350min (OR, 1.99; 95% CI, 1.06-3.72; P = 0.032) であった。一方、術前 prognostic nutritional index (PNI) \leq 40 (OR, 2.30; 95% CI, 1.07-4.92; P = 0.032)、術中輸血 (OR, 3.06; 95% CI, 1.25-7.47; P = 0.014)、人工肛門造設術 (OR, 4.13; 95% CI, 1.93-8.83; P = 0.0002) が有意な RI 発生のリスク因子と特定された。

結論：結腸直腸手術において術前の低 PNI で促される栄養介入は、術後の RI を低下させる可能性がある。

2. 研究の背景

術後の感染性合併症は、術後の入院期間延長や予後不良につながるため¹⁻³、その予防と管理が重要である。術後感染症は、手術部位で起こる手術部位感染（surgical site infection: SSI）と、手術部位から離れた場所で起こる遠隔部位感染（remote infection: RI）に分類される。SSIの発生頻度は、手術部位や清潔度によって異なり、手術部位に多数の細菌が存在する腸管手術では高いことが報告されている⁴。SSIに関するこれまでの研究では、長時間手術、術中の輸血、開腹手術、糖尿病の薬物療法などのリスク因子が報告されている^{4, 5}。一方、結腸直腸手術後のRIのリスク因子は明らかになっていない。RIは術後に発生する院内感染症として、血流感染症（blood stream infection: BSI）、呼吸器感染症（respiratory tract infection: RTI）、尿路感染症（urinary tract infection: UTI）、*Clostridioides difficile* 感染症（CDI）などが報告されている^{3, 6}。大腸手術におけるRTI発生は手術死亡の危険因子として報告されており⁷、RTIは重要なRIの一つと考えられている。RIの発生率はSSIの発生率より低いとされているが⁶、臨床現場では治療に難渋する抗菌薬耐性菌に感染していることも多い。RIは水平伝播防止などの周術期管理に影響を受けるとされるが、宿主関連因子も重要であると考えられている。RIの宿主関連因子として、中村らは胃がん手術を受ける高齢者における術前のヘモグロビン低値を⁸、Limらは整形外科手術を受ける患者における高齢、女性、血清クレアチニン高値を報告している⁹。さらに近年、血液生化学データを用いた非侵襲的栄養評価法と周術期合併症の関係性が報告されており、これらの栄養評価法は汎用性の高い術後合併症予測マーカーとして期待されている¹⁰⁻¹²。

3. 目的

本研究の目的は、結腸直腸手術後30日以内のRIのリスク因子を明らかにすることである。また、その中でも汎用性の高い栄養指標を用いて評価した栄養不良に着目し、結腸直腸手術後のRIとの関連を明らかにすることである。

4. 方法

（1）対象患者

本研究は2施設共同、後方視的な観察コホート研究として実施した。2015年4月1日から2019年3月31日までに山口大学医学部附属病院または宇部興産中央病院で結

腸切除術（手術コード：K719、K719-2、k719-3、K719-4、K719-5、K720）および直腸切除術（手術コード：K740、K740-2）を受けた患者 660 名を対象とした。対象施設は、3 次医療および 2 次医療を提供し、地域の急性期医療に幅広く対応する中核病院である。主な切除部位が大腸領域以外の患者、術後 30 日の時点で転帰が不明な患者、術前の全身感染症が明らかな患者は除外した。最終的に、607 名の患者さんが最終解析に含まれた（図 1）。本研究は、山口大学医学部附属病院の治験および人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会（承認番号 2020-042）の承認を受け、ヘルシンキ宣言に則って実施した。

（2） 調査方法

データは、病院情報システムから後ろ向きに収集した。年齢、性別、肥満度（BMI）などの患者基本情報、米国麻酔科学会フィジカルステータス（ASA-PS）、血液検査データ、手術部位や手技、手術時間、術中輸血の使用など手術関連情報を抽出した。また、合併症、投薬情報、感染症に関する情報は電子カルテを調査し収集した。Prognostic nutritional index（PNI）は、既報¹³と同様に「血清アルブミン値（g/dL）×10+総リンパ球数（TLC；/mm³）×0.005」を用いて算出した。本研究では、栄養不良を PNI≤40 と定義した。患者基本情報および血液検査データは、手術前 30 日以内に取得し、複数の値がある場合は、手術日に最も近い日の値を使用した。がん化学療法は手術前 30 日以内、抗菌薬は手術前後 30 日以内を調査した。

（3） 疾患定義

主要評価項目は、術後 30 日以内の術後感染症（SSI または RI）の発生とした。SSI は米国疾病対策予防センター（CDC）のガイドラインに従って定義した¹⁴。RI の明確な定義は明らかではないが、一般的には院内感染症に分類されると考えられるため、National Nosocomial Infections Surveillance（NNIS）を参考にした¹⁵。さらに、先行研究に基づいて、臨床現場で比較的高頻度に経験する 4 つの感染症（BSI、RTI、UTI、CDI）を RI とした^{3, 6}。BSI は、NNIS に従って laboratory-conformed BSI（LC-BSI）および臨床的敗血症と定義した¹⁵。LC-BSI は、感染症の臨床症状および血液培養または中心静脈カテーテル先端培養での細菌の検出と定義した。臨床的敗血症は、患者に臨床症状があるものの明らかな感染臓器がなく、主治医によって「敗血症」と診断され抗菌薬による治療が行われた場合とした。本研究では、LC-BSI のみを対象とした場合、BSI が過小評価される可能性を考慮し、臨床的敗血症を BSI に含めた¹⁶。RTI は、発熱と呼吸器症状があり、かつ胸部 X 線において新規または進行性の肺炎像の存在、または良質な喀痰培養からの微生物分離がみられた場合とした¹⁷。尿路感染症の定義は、発熱（>38°C）、頻尿、排尿痛または膀胱部の圧痛のほかに、尿

培養で細菌が 10^5 cfu/mL 以上認められる、または臨床医が尿路感染症と診断した場合とした。CDI の定義は、下痢を伴う便検体の CD トキシン陽性またはグルタミン酸脱水素酵素 (GDH) 抗原陽性かつ主治医が診断し治療介入された場合や内視鏡検査にて偽膜が認められた場合とした。CD トキシン陰性で GDH 抗原陽性の場合、培養検査結果または主治医による臨床判断での診断を用いた。

(4) 解析

手術時間の適切なカットオフ値を決定するために、SSI または RI 発生をアウトカムとして receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて算出した。Youden index (感度+特異度-1) が最も高いもので設定した。単変量解析においては、連続変数とカテゴリー変数をそれぞれ Mann-Whitney U test と Fisher's exact test で比較した。SSI のリスク因子の多変量解析においては、臨床的に重要でかつ単変量解析で有意差があった因子をロジスティック回帰モデルで検討した。RI のリスク因子についてもロジスティック回帰モデルを用いたが、先行研究のデータが少ないため、まずはステップワイズ法 (閾値 P 値、 $P=0.1$ 、変数増減法)、univariate screening ($P<0.001$) を行い、次に前述 2 つのモデルを参考に説明変数として臨床的に重要な因子を含めたモデルで評価を行った。両側検定で P 値 <0.05 を統計的に有意とみなした。すべての統計解析は、JMP Pro14.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて実施した。

n = 670

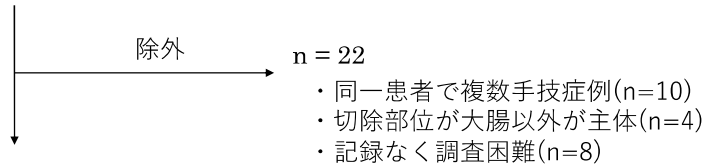
手術コード*で抽出された患者

結腸切除術

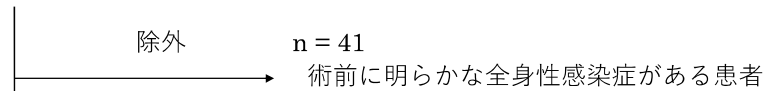
コード：K719,K719-2,K719-3,K719-5

直腸切除術

コード：K740,K740-2



n = 648



n = 607 (解析対象者)

図 1. 研究フローチャート

*手術コード (Kコード) : 厚生労働省の診療報酬点数表に定められた手術コード

5. 結果

(1) 患者背景と感染性事象の発生状況

表 1 に患者の背景を示す。年齢の中央値は 71 歳（四分位範囲[IQR]：65-77.6）、52%が男性、BMI 中央値は 22.1 kg/m²（IQR：19.7-24.7）であった。結腸切除は 69%、直腸切除は 31%の患者に施行された。結腸と直腸の手術のうち、人工肛門造設の同時施行（以下、人工肛門造設）はそれぞれ 15 例（3.6%）と 57 例（30.7%）であり、腹腔鏡を併用したものはそれぞれ 341 例（81%）と 156 例（83.9%）であった。手術時間の中央値は結腸切除で 243 分（IQR：193-300）、直腸切除で 313 分（IQR：252-446）であった。SSI は 78 例（13%）に発生し、Clavien-Dindo grade が II 以上の症例は 65 例（83%）であった。RI は 38 例（6.3%）に発生した。RI と診断された 38 例のうち、14 例（36.8%）が BSI、13 例（34.2%）が UTI、8 例（21.1%）が CDI、7 例（18.4%）が RTI であった。（表 2）。

(2) 手術部位感染症

表 3 に SSI の危険因子に関する単変量解析と多変量解析の結果を示した。単変量解析では、男性、アルブミン<3.5g/dL、ヘモグロビン \leq 11g/dL、PNI \leq 40、手術時間 \geq 350 分、緊急手術、術中輸血、人工肛門造設、術前抗がん化学療法歴、術後 48 時間以上の予防的抗菌薬使用、腹腔鏡手術が SSI の発生確率と関連していた。SSI の発生により、術後の在院日数は中央値で約 21 日間延長した。

多変量解析では、アルブミン<3.5g/dL（オッズ比[OR]、1.82；95%CI、1.01-3.28；P = 0.046）、長時間手術（OR、1.99；95%CI、1.06-3.72；P = 0.032）、人工肛門造設（OR、2.16；95%CI、1.08-4.36；P = 0.030）は SSI 発生の増加と有意に関連していたが、腹腔鏡手術（OR、0.42；95%CI、0.23-0.77；P = 0.005）は SSI 発生の減少と関連していた。

(3) 遠隔部位感染症

RI の危険因子に関する単変量解析と多変量解析の結果を表 4、表 5 に示した。単変量解析では、男性、アルブミン<3.5g/dL、ヘモグロビン \leq 11g/dL、PNI \leq 40、手術時間 \geq 390 分、術中輸血、人工肛門造設、腹腔鏡手術が RI の発生と関連していた。術後在院日数の中央値は、RI を認めなかった患者で 13 日、RI を認めた患者で 33.5 日であった。

多変量解析は、先行研究のデータが比較的少なかったため、数理統計モデルを含むいくつかのモデルを用いて行った。Univariate screening ($P < 0.001$) およびステップワイズ法では、栄養不良 ($\text{PNI} \leq 40$) (OR 2.41、 $P = 0.022$ ；および OR 2.49、 $P = 0.018$)、術中輸血 (OR 2.61、 $P = 0.035$ ；および OR 2.58、 $P = 0.037$)、および人工肛門造設 (OR 3.07、 $P = 0.012$ ；および OR 3.88、 $P = 0.0005$) が、RI 発生の増加と有意に関連していた (表 5、モデル 1 および 2)。これら 3 つの説明変数に加えて、手術の侵襲性を反映する腹腔鏡下手術を変数として解析した場合も、栄養不良 ($\text{PNI} \leq 40$) (OR 2.21；95%CI、1.02-4.82； $P = 0.045$)、術中輸血 (OR 2.72；95%CI、1.09-6.81； $P = 0.033$)、人工肛門造設 (OR 4.27；95%CI、2.00-9.13； $P = 0.0002$) が、RI 発生の増加と有意に関連していた (表 5、モデル 3)。さらに、術前の全身状態の指標である ASA-PS (American Society of Anesthesiologists Physical Status：米国麻酔学会の術前身体状態分類) を説明変数として追加した解析したモデルにおいても同様の結果が得られた：栄養不良 ($\text{PNI} \leq 40$) (OR 2.30；95%CI、1.07-4.92； $P = 0.032$)、術中輸血 (OR 3.06；95%CI、1.25-7.47； $P = 0.014$)、および人工肛門造設 (OR 4.13；95%CI、1.93-8.83； $P = 0.0002$) (表 5、モデル 4)。

表1 患者背景

| | n=607 |
|-------------------------------------|------------------------------|
| 年齢 (歳) | 71 (65-77.6) |
| 性別 (男性/女性) | 314 (52%) /293 (48%) |
| 体重 (kg) | 55.3 (47.9-63.5) |
| BMI | 22.1 (19.7-24.7) |
| 糖尿病 | 135 (22.2%) |
| 慢性呼吸器疾患 | 41 (6.8%) |
| 慢性腎臓病 | 79 (13%) |
| 脳血管疾患 | 64 (10.5%) |
| 高血圧症 | 307 (50.6%) |
| 悪性腫瘍 | 524 (86%) |
| 術前化学療法 | 29 (4.8%) |
| 術前放射線療法 | 3 (0.5%) |
| アルブミン (g/dL) | 3.9 (3.5-4.3) |
| ヘモグロビン (g/dL) | 12 (10.5-13.6) |
| AST (U/L) | 20 (16-27) |
| ALT (U/L) | 15 (11-23) |
| 血清クレアチニン (mg/dL) | 0.77 (0.63-0.94) |
| 尿素窒素 (mg/dL) | 14 (11-18) |
| 好中球数 (10 ⁹ /l) | 5.88 (4.77-7.30) |
| 総リンパ球数 (per mm ³) | 1,463 (1,130-1,879) |
| Prognostic nutritional index | 46.4 (41.2-50.7) |
| 手術部位 : 結腸 / 直腸 | 421 (69%) /186 (31%) |
| 腹腔鏡下手術 : 結腸切除術 / 直腸切除術 | 341 (81%) /156 (83.9%) |
| 人工肛門造設 : 結腸切除術 / 直腸切除術 | 15 (3.6%) /57 (30.7%) |
| 手術時間 (分) : 結腸切除術 / 直腸切除術 | 243 (193-300) /313 (252-446) |
| 中心静脈カテーテル留置 | 111 (18.3%) |

値は中央値 (四分位範囲) または症例数 (%)

AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase,

BUN: blood urea nitrogen

表2 術後感染性事象発生状況

| | |
|-------------------------------------|---------------|
| 手術部位感染 | 78/607 (13%) |
| Clavien-Dindo 分類 \geq grade II | 65/78 (83%) |
| 遠隔部位感染 | 38/607 (6.3%) |
| 血流感染症 | 14/38 (36.8%) |
| LC-BSI | 13/38 (34.2%) |
| 臨床的敗血症 | 1/38 (0.3%) |
| 尿路感染症 | 13/38 (34.2%) |
| <i>Clostridioides difficile</i> 感染症 | 8/38 (21.1%) |
| 呼吸器感染症 | 7/38 (18.4%) |

値は中央値（四分位範囲）または症例数（%）

LC-BSI : laboratory-conformed BSI

表3 手術部位感染症におけるリスク因子の単変量・多変量解析結果

| | 非 SSI (n=529) | SSI (n=78) | 単変量解析 | | 多変量解析 | | | |
|--------------------------------|---------------|------------------|----------|-------|----------|--------|------------|--------|
| | | | P 値 | 粗オッズ比 | P 値 | 調整オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 |
| 年齢 (≧70) | 289 (54.6%) | 46 (58.9%) | 0.542 | 1.19 | 0.470 | | | |
| 男性 | 262 (49.5%) | 52 (66.7%) | 0.005* | 2.04 | 0.005* | 1.56 | 0.90-2.70 | 0.111 |
| BMI (≧25) | 117 (22.1%) | 16 (20.5%) | 0.884 | 1.10 | 0.749 | | | |
| ASA-PS (≧2) | 426 (81.3%) | 66 (88.0%) | 0.197 | 1.68 | 0.160 | | | |
| 糖尿病 | 118 (22.3%) | 17 (21.8) | 1.000 | 0.97 | 0.920 | | | |
| 慢性呼吸器疾患 | 33 (6.2%) | 8 (10.3%) | 0.222 | 1.72 | 0.192 | | | |
| 慢性腎臓病 | 70 (13.2%) | 9 (11.5%) | 0.857 | 0.86 | 0.678 | | | |
| 脳血管疾患 | 57 (10.8%) | 7 (9.0%) | 0.843 | 0.82 | 0.629 | | | |
| 高血圧症 | 274 (51.8%) | 33 (42.3%) | 0.1452 | 0.68 | 0.119 | | | |
| アルブミン (<3.5g/dL) | 95 (21.0%) | 31 (42.5%) | 0.0002* | 2.78 | 0.0001* | 1.82 | 1.01-3.28 | 0.046* |
| ヘモグロビン (≦11g/dL) | 148 (32.3%) | 34 (46.6%) | 0.023* | 1.82 | 0.018* | | | |
| クレアチニン (≧1.1mg/dL) | 58 (12.5%) | 10 (13.7%) | 0.851 | 1.08 | 0.827 | | | |
| 尿素窒素 (≧25mg/dL) | 43 (9.5%) | 8 (11.0%) | 0.671 | 1.18 | 0.690 | | | |
| 総リンパ球数 < 1200/ mm ³ | 130 (28.7%) | 21 (28.8%) | 1.000 | 1.00 | 0.990 | | | |
| PNI ≦ 40 | 83 (18.3%) | 25 (34.3%) | 0.003* | 2.32 | 0.002* | | | |
| 手術時間 (≧350 分) † | 91 (17.2%) | 29 (37.2%) | 0.0001* | 2.85 | <0.0001* | 1.99 | 1.06-3.72 | 0.032* |
| 緊急手術 | 11 (2.1%) | 6 (7.7%) | 0.014* | 3.92 | 0.009* | 3.19 | 0.99-10.33 | 0.052 |
| 術中輸血 | 32 (6.1%) | 15 (19.2%) | 0.0003* | 3.70 | <0.0001* | 1.55 | 0.71-3.36 | 0.270 |
| 腹腔鏡下手術 | 450 (85.1%) | 47 (60.3%) | <0.0001* | 0.27 | <0.0001* | 0.42 | 0.23-0.77 | 0.005* |
| 人工肛門造設 | 50 (9.5%) | 22 (28.2%) | <0.0001* | 3.76 | <0.0001* | 2.16 | 1.08-4.36 | 0.030* |
| 術前化学療法 | 21 (4.0%) | 8 (10.3%) | 0.023* | 2.76 | 0.019* | | | |
| 予防抗菌薬使用期間 (≧48 時間) | 62 (11.8%) | 17 (21.8%) | 0.019* | 2.09 | 0.016* | | | |
| 術後在院期間 (日) | 13 (10-18) | 34.5 (20.8-57.8) | <0.0001* | | | | | |
| AIC/BIC | | | | | | | 388/422 | |
| AUROC | | | | | | | 0.7397 | |

値は症例数 (%) または中央値 (四分位範囲)

SSI: surgical site infection, ASA-PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status, PNI: Prognostic nutritional index,*P 値 < 0.05.

† カットオフ値は ROC 曲線により算出

表 4 遠隔部位感染症におけるリスク因子の単変量解析結果

| | 非 RI (n=569) | RI (n=38) | P 値 | 単変量解析 | |
|-----------------------------|--------------|----------------|----------|-------|----------|
| | | | | 粗オッズ比 | P 値 |
| 年齢 (≥70) | 309 (54.3%) | 26 (68.4%) | 0.095 | 1.82 | 0.094 |
| 男性 | 287 (50.4%) | 27 (71.5%) | 0.018* | 2.41 | 0.017* |
| BMI (≥25) | 121 (21.3%) | 12 (31.6%) | 0.156 | 1.71 | 0.141 |
| ASA-PS (≥2) | 459 (81.8%) | 33 (86.8%) | 0.518 | 1.47 | 0.436 |
| 糖尿病 | 123 (21.6%) | 12 (31.6%) | 0.160 | 1.67 | 0.157 |
| 慢性呼吸器疾患 | 37 (6.5%) | 4 (10.5%) | 0.314 | 1.69 | 0.344 |
| 慢性腎臓病 | 74 (13.0%) | 5 (13.2%) | 1.000 | 1.01 | 0.978 |
| 脳血管疾患 | 57 (10.0%) | 7 (18.4%) | 0.105 | 2.03 | 0.109 |
| 高血圧症 | 287 (50.4%) | 20 (52.6%) | 0.868 | 1.09 | 0.794 |
| アルブミン (<3.5g/dL) | 112 (22.9%) | 14 (37.8%) | 0.047* | 2.05 | 0.044* |
| ヘモグロビン (≤11g/dL) | 162 (32.8%) | 20 (54.1%) | 0.012* | 2.41 | 0.010* |
| クレアチニン (≥1.1mg/dL) | 61 (12.5%) | 7 (18.9%) | 0.304 | 1.64 | 0.262 |
| 尿素窒素 (≥25mg/dL) | 44 (9.0%) | 7 (19.0%) | 0.075 | 2.37 | 0.055 |
| 総リンパ球数<1200/mm ³ | 138 (28.2%) | 13 (35.1%) | 0.354 | 1.38 | 0.372 |
| PNI≤40 | 92 (18.8%) | 16 (43.2%) | 0.001* | 3.29 | 0.0007* |
| 手術時間 (≥390 分) † | 72 (12.7%) | 14 (36.8%) | 0.0003* | 4.03 | 0.0001* |
| 緊急手術 | 15 (2.6%) | 2 (5.3%) | 0.289 | 2.05 | 0.352 |
| 術中輸血 | 37 (6.5%) | 10 (26.3%) | 0.0003* | 5.14 | <0.0001* |
| 腹腔鏡下手術 | 472 (83.0%) | 25 (65.8%) | 0.015* | 0.4 | 0.010* |
| 人工肛門造設 | 57 (10.0%) | 15 (39.5%) | <0.0001* | 5.89 | <0.0001* |
| 術前化学療法 | 25 (4.4%) | 4 (10.5%) | 0.100 | 2.56 | 0.097 |
| 予防抗菌薬使用期間 (≥48 時間) | 72 (12.7%) | 7 (18.4%) | 0.318 | 1.55 | 0.314 |
| 術後在院期間 (日) | 13 (10-19) | 33.5 (21-55.5) | <0.0001* | | |

値は症例数 (%) または中央値 (四分位範囲)

RI: remote infection, ASA-PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status, PNI: Prognostic nutritional index, *P-value < 0.05.

† カットオフ値は ROC 曲線により算出

表 5 遠隔部位感染症におけるリスク因子の多変量解析結果

| | 非 RI (n=569) | RI (n=38) | 多変量解析 | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--------------|------------|---------|-----------|--------|---------|-----------|---------|---------|-----------|---------|---------|-----------|---------|
| | | | モデル 1 † | | | モデル 2 ‡ | | | モデル 3 § | | | モデル 4 ¶ | | |
| | | | 調整オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 | 調整オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 | 調整オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 | 調整オッズ比 | 95%信頼区間 | P 値 |
| 男性 | 287 (50.4%) | 27 (71.5%) | | | | 2.03 | 0.95-4.38 | 0.068 | | | | | | |
| ASA-PS (≧2) | 459 (81.8%) | 33 (86.8%) | | | | | | | | | | 1.04 | 0.38-2.86 | 0.942 |
| PNI ≧40 | 92 (18.8%) | 16 (43.2%) | 2.41 | 1.14-5.13 | 0.022* | 2.49 | 1.17-5.32 | 0.018* | 2.21 | 1.02-4.82 | 0.045* | 2.30 | 1.07-4.92 | 0.032* |
| 手術時間 (≧390 分) † | 72 (12.7%) | 14 (36.8%) | 2.04 | 0.84-4.96 | 0.115 | | | | | | | | | |
| 術中輸血 | 37 (6.5%) | 10 (26.3%) | 2.61 | 1.07-6.34 | 0.035* | 2.58 | 1.06-6.28 | 0.037* | 2.72 | 1.09-6.81 | 0.033* | 3.06 | 1.25-7.47 | 0.014* |
| 腹腔鏡下手術 | 472 (83.0%) | 25 (65.8%) | | | | | | | 0.89 | 0.39-2.08 | 0.803 | | | |
| 人工肛門造設 | 57 (10.0%) | 15 (39.5%) | 3.07 | 1.28-7.36 | 0.012* | 3.88 | 1.81-8.33 | 0.0005* | 4.27 | 2.00-9.13 | 0.0002* | 4.13 | 1.93-8.83 | 0.0002* |
| AIC/BIC | | | | 245/266 | | | 244/265 | | | 247/268 | | | 246/267 | |
| AUROC | | | | 0.72929 | | | 0.75538 | | | 0.72398 | | | 0.72178 | |

値は症例数 (%) または中央値 (四分位範囲)

RI: remote infection, ASA-PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status, PNI: Prognostic nutritional index, *P-value < 0.05.

† モデル 1 : univariate screening

‡ モデル 2 : ステップワイズ 法

§ モデル 3 : モデル 1 とモデル 2 で有意であった変数に、手術侵襲を反映する腹腔鏡下手術を加えて解析

¶ モデル 4 : モデル 1 とモデル 2 で有意であった変数に、患者の術前の身体状態を反映する ASA-PS を加えて解析

† カットオフ値は ROC 曲線により算出

6. 考察

本研究において、栄養不良（PNI \leq 40）、術中輸血および人工肛門造設の同時施行が結腸直腸手術後の RI 発生と関連していることがわかった。また、SSI においては、これまで報告されている発生件数や関連する因子と類似する結果であったことから^{4,5}、本研究の対象患者群や手術状況が一般化できうる集団であることを支持していると考えられる。

第一に結腸直腸切除術の術後 RI の発生に低栄養（PNI \leq 40）が関連していることを明らかにした。栄養障害が進行すると、組織・臓器の機能不全を引き起こし、創傷治癒が遅延するだけでなく¹⁸、免疫能が低下して感染性合併症が発生しやすくなる^{19,20}。また、術前の栄養障害が術後合併症の増加や予後の悪化を招くことも報告されている²¹⁻²³。Kwag らは、栄養不良が結腸直腸がん患者における術後縫合不全や創部感染の独立したリスク因子であると報告している²⁴。さらに、Kanda らは、胃がん患者において術前 PNI 低値が周術期合併症のリスク因子になることを報告している²⁵。これまでの報告の多くは術後合併症または SSI 発生に対するものであるが、今回、我々は術後 RI 発生に限った検討を行い、栄養不良がリスク因子になる可能性を示した。RI 発生は周術期のマネジメントに大きく影響を受けることが考えられるが、栄養状態などの宿主に関連する因子も影響するとされ²⁶、我々の結果はその傍証となる可能性がある。特に、本研究では栄養評価指標として Onodera らが提唱した、血清アルブミン値（g/dL）と総リンパ球数（/ μ L）を用いて算出される PNI を用いた¹³。アルブミンは古くから栄養マーカーとして使用されてきたが、最近では栄養リスクに関連する炎症マーカーとして解釈されることもある²⁷。総リンパ球数は古典的な栄養指標のひとつであるが²⁸、細胞性免疫の指標でもある。栄養不良により、胸腺などのリンパ系組織が萎縮し、T-リンパ球の産生が減少し、その結果細胞性免疫の機能が低下する²⁹。したがって、PNI \leq 40 は栄養不良、炎症の存在および細胞性免疫の低下を表し、術後の感染性事象の予測に有用である。我々の検討では、PNI の代わりにアルブミンまたは総リンパ球数を単独変数とした多変量解析を追加して行ったが、RI の有意な関連因子とはならなかった（データは示していない）。したがって、栄養不良、炎症の存在および免疫不全状態の複合指標としての低 PNI は、アルブミンまたは総リンパ球数単独の測定値よりも、術後感染発生をより効果的に予測できる可能性がある。本研究において、PNI は SSI についての有意な変数とはならず、RI についてのみ有意な変数であった。このことから PNI は全身性感染症を反映する指標として有用である可能性がある。

第二に、術中輸血が結腸直腸術後の RI 発生と関連していることがわかった。輸血は免疫系に影響を与えることが報告されている。周術期の輸血は免疫機能に影響を与

え、感染性事象を増加させることが脊椎手術領域および大腸手術領域で報告されている^{30,31,32,33}。また、Rohdeらは輸血の制限的使用により、重篤な医療関連感染症のリスクが減少したことを報告している³⁴。輸血中の白血球がレシピエントの白血球と競合し免疫寛容によって免疫低下を引き起こす機序が考えられる。白血球を減少させた赤血球輸血（RBC）の使用は、医療関連感染症のリスクを減少させることが示されている³⁵。日本においても2007年以降、白血球除去処理が行われた輸血製剤が一般的となっている。一方、白血球を減少させたRBCが輸血後の医療関連感染症のリスクを増加させることが報告されており、これはおそらく白血球数が少ないにも関わらず輸血に関連した免疫調節が持続することに起因していると思われる³⁴。RBCによる正確な免疫調節機序は完全には分かっておらず、すべてが白血球に由来するわけでもない。赤血球輸血はいくつかの理由で感染症のリスクを高める可能性があり、これらの変化には、正常な単球機能の障害やエンドトキシン（リポ多糖）に反応する腫瘍壊死 α 産生の低下も関係しているとされる^{35,36}。さらに細菌および真菌の重要な増殖因子として知られる鉄³⁷が、輸血を受けたレシピエントの血液中で利用し易くなり、その結果感染症リスクを増加させている可能性が考えられる。急性感染症や傷害によって起こる「stress hypoferrremia」と呼ばれる宿主の鉄隔離は³⁸、病原性の効果を減弱させ、感染症制御に寄与する。我々のデータでは術中輸血症例では有意に術中出血量が多いことがわかっており、輸血症例は手術に伴う侵襲が大きいことが推察される。手術侵襲の大きさに相関して免疫機能が低下し、RI発生の増加に寄与していると考えられる。術中輸血は、これらいくつかの複合的な機序によって免疫調節機能に異常が生じ、その結果RI発生と関連しているのかもしれない。

第三に、結腸直腸切除術の術後RIの発生に人工肛門造設の同時施行が関連していることを明らかにした。結腸直腸術後のSSI発生の危険因子として緊急手術、長時間の手術、開腹手術などの因子が報告されている³⁹。中でも人工肛門造設は表層切開創SSI発生を増加させることが報告されており、本研究においてもSSIの発生と関連していた。一方、人工肛門造設とRI発症との関連についての報告はない。本研究の結果から、人工肛門造設がRI発生の増加と関連していた。RIの感染症別の内訳において、人工肛門造設術群では非造設術群に比べ、尿路感染症と血流感染症の発生頻度が有意に高く、これらの感染症と何らかの関連があることが示唆された。さらに人工肛門造設術群では、RIの80%が直腸手術後に発生し、そのうち53%が尿路感染症、33%が血流感染症であった。直腸手術は狭い骨盤腔内で、排尿を司る自律神経近傍で手術操作が行われる。直腸癌手術後の排尿障害は側方リンパ節郭清を行わない場合でも58%と報告されている⁴⁰。手術操作によって骨盤神経または下腹神経に何らかの影響を与え、術後に排尿障害が起こり、その結果尿路感染症が発生しているのかもしれない。また、血流感染症の発生源は人工肛門造設の有無で特徴的な違いは認められな

った。本研究の結果において、人工肛門造設症例では栄養不良、炎症反応高値の傾向がみられた。縫合不全を回避するために一期的人工肛門造設の適応基準に合致するこれらの患者背景が RI 発生に影響しているかもしれない。しかし、今回の研究の調査結果から明確な理由は明らかにできず、さらなる多数例の詳細な研究が望まれる。

Yamamoto らは胃がん手術後の術後感染症のリスク因子について複数モデルを用いて検討している⁴¹。本研究における RI の検討では統計的モデルを複数用いたが、結果は同様であり信頼性は高い。また、RI の一つである血流感染症のリスクとして中心静脈カテーテルの存在が影響を及ぼすと考えられるが、今回の主要な解析因子である低栄養の中間因子と考えられ、過剰な因子調整を回避するため変数には含めなかった^{42,43}。輸血や人工肛門造設は医療介入的に避けることは困難であるが、栄養状態を評価し手術タイミングを図ることや、術前に栄養改善を行うことは可能である。ESPEN のガイドラインにおいても術前に栄養評価を実施し、栄養不良の場合は介入を行うことが推奨されている⁴⁴。免疫賦活経腸栄養剤(immune-enhancing diet : IED)は、消化管手術、外傷、熱傷、頭頸部癌、人工呼吸器下の敗血症患者に有効であることが報告されている⁴⁵。特に、外科手術の術前等、感染を伴わない病態での使用は、術後の感染性合併症発生を抑え、在院日数の短縮に効果があることが報告されている^{46,47}。本研究で用いた PNI は日常的に測定される 2 種類の検査値から簡単に算出でき、汎用性が高い。この指標を用いて手術前にスクリーニングを行い、免疫賦活経腸栄養剤を投与することで術後 RI 発生の減少が期待できる。しかし、低 PNI は炎症亢進状態によって引き起こされることもある。そのため、他の複数の栄養指標を用いることで、より正確な栄養評価が可能と考えられる。

術後 RI 発生は入院期間延長及び医療費の増加が報告されており³、我々の結果からも 20 日間の術後の入院期間延長が観られた。これは SSI 発生防止のみならず、RI 発生防止の重要性を示している。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究では症例数が比較的少ないため、結腸・直腸手術や個々の RI のタイプについて個別の解析を行うことが困難であった。第二に対象施設数が限定され、しかも、近隣地域の施設であり医師の治療方針等が類似しており、地域性による偏りが含まれている可能性がある。第三に、術後 30 日時点で転帰が不明な症例は、経過が良好であるために来院していない可能性もあり、このような症例を除外したことにより、術後感染率が過大評価された可能性がある。第四に、研究期間中に CDI の理想的な検査が実施されなかった症例があり、部分的な検査や臨床経過に基づく臨床診断が含まれた。したがって、CDI の発生率を過大評価する可能性は排除できない。最後に、PNI は栄養不良の特異的指標ではなく、何らかの全身状態の代用指標である可能性も排除できない。この研究では、炎症亢進状態によ

て PNI に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍が 86% に認められた。本研究は、これらの限界を解決するためのさらなる研究の参考となるべきである。

7. 結語

本研究の結果は、栄養不良（PNI \leq 40）、術中輸血、および人工肛門造設の同時施行が、結腸直腸手術後 30 日以内の RI の発生と関連していることを示している。その中でも PNI は重要な所見と考えられ、術前の PNI が低いことで促される栄養介入は、術後 RI の減少につながる可能性がある。本研究は後ろ向きの限られた症例数の検討であり、今後の前向き研究の多数症例での検討が求められる。

8. 謝辞

本研究にあたり、ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました山口大学大学院医学研究科臨床薬理学講座 北原隆志 教授、幸田恭治 前准教授、岡田直人 講師に深謝いたします。

9. 参考文献

1. Anaya DA, Cormier JN, Xing Y, Koller P, Gaido L, Hadfield D, et al. Development and validation of a novel stratification tool for identifying cancer patients at increased risk of surgical site infection. *Ann Surg* 2012;255(1):134–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31823dc107>.
2. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(11):725–30. <https://doi.org/10.1086/501572>.
3. Nishimuta H, Kusachi S, Watanabe M, Asai K, Kiribayashi T, Niitsuma T, et al. Impact of postoperative remote infection on length of stay and medical costs in hospitals in Japan. *Surg Today* 2021 Feb;51(2):212–8. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02113-4>.
4. Sawa A, Morikane K, Harihara Y, Shimizu J. Annual report of JHAIS SSI surveillance (no. 19). *Jpn J Environ Infect* 2018;33(5):246–55. Available from: <http://www.kankyokansen.org/journal/full/03305/033050246.pdf> (accessed 18 August_2022).
5. Ohge H, Mayumi T, Haji S, Kitagawa Y, Kobayashi M, Kobayashi M, et al. Committee for Gastroenterological Surgical Site Infection Guidelines, the Japan Society for Surgical Infection. The Japan Society for Surgical Infection: guidelines for the prevention, detection, and management of gastroenterological surgical site infection, 2018. *Surg Today* 2021;51(1):1–31. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02181-6>.
6. Niitsuma T, Kusachi S, Takesue Y, Mikamo H, Asai K, Watanabe M. Current status of postoperative infections after digestive surgery in Japan: the Japan postoperative Infectious Complications Survey in 2015. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;3(3):276–84. <https://doi.org/10.1002/ags3.12236>.
7. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade TP, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(1):83–91. <https://doi.org/10.1007/bf02237249>
8. Nakamura N, Kaida D, Tomita Y, Miyata T, Miyashita T, Fujita H, et al. Risk factors for overall complications and remote infection after gastrectomy in elderly gastric cancer patients. *In Vivo* 2021;35(5):2917–21. <https://doi.org/10.21873/invivo.12582>.
9. Lim S, Edelstein AI, Patel AA, Kim BD, Kim JYS. Risk factors for postoperative infections after single-level lumbar fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;43(3):215–22. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000608>.

10. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2011;98(2):268–74. <https://doi.org/10.1002/bjs.7305>.
11. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Ohuchi M, Izumi D, Kosumi K, et al. CONUT: a novel independent predictive score for colorectal cancer patients undergoing potentially curative resection. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(1):99–106. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2668-5>.
12. Josse JM, Cleghorn MC, Ramji KM, Jiang H, Elnahas A, Jackson TD, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2016;18(7):O236–42. <https://doi.org/10.1111/codi.13373>.
13. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85(9):1001–5.
14. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;27(2):97–132; quiz 133. [https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(99\)70088-X](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(99)70088-X).
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3):128–40. [https://doi.org/10.1016/0196-6553\(88\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3).
16. Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D. Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(1):76–81. <https://doi.org/10.3201/eid1001.030407>
17. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644st>
18. Haydock DA, Hill GL. Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10(6):550–4. <https://doi.org/10.1177/0148607186010006550>.
19. Felblinger DM. Malnutrition, infection, and sepsis in acute and chronic illness. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003;15 (1):71–8. [https://doi.org/10.1016/s0899-5885\(02\)00040-0](https://doi.org/10.1016/s0899-5885(02)00040-0).
20. Keusch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection and immunity. *J Nutr* 2003;133(1):336S–40S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.336S>.

21. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007;26(6):698–709.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.06.009>.
22. Mazolewski P, Turner JF, Baker M, Kurtz T, Little AG. The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery: a prospective study. *Chest* 1999;116(3):693–6. <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.693>.
23. Van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997;19(5):419–25.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199708\)19:5<419::aid-hed9>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199708)19:5<419::aid-hed9>3.0.co;2-2).
24. Kwag SJ, Kim JG, Kang WK, Lee JK, Oh ST. The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014;86(4):206–11. <https://doi.org/10.4174/astr.2014.86.4.206>.
25. Kanda M, Mizuno A, Tanaka C, Kobayashi D, Fujiwara M, Iwata N, et al. Nutritional predictors for postoperative short-term and long-term outcomes of patients with gastric cancer. *Medicine* 2016;95(24):e3781.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003781>.
26. Hirashima T, Yamashiro M, Hashimoto H, Noro T, Takahashi T, Tsubuku Y, et al. Prognostic analysis for postoperative complications of abdominal surgery in the elderly. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1992;29(9):635–43.
<https://doi.org/10.3143/geriatrics.29.635>.
27. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. The use of visceral proteins as nutrition markers: An ASPEN position paper. *Nutr Clin Pract*. 2021 Feb;36(1):22-28. <https://doi.org/10.1002/ncp.10588>
28. Miller CL. Immunological assays as measurements of nutritional status: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1978 Sep;2(4):554-66.
<https://doi.org/10.1177/014860717800200406>
29. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1119–28.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.036>.
30. Janssen SJ, Braun Y, Wood KB, Cha TD, Schwab JH. Allogeneic blood transfusions and postoperative infections after lumbar spine surgery. *Spine J* 2015;15(5):901–9.
<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.02.010>.
31. Kato S, Chikuda H, Ohya J, Oichi T, Matsui H, Fushimi K, et al. Risk of infectious complications associated with blood transfusion in elective spinal surgery-a propensity

- score matched analysis. *Spine J* 2016;16(1):55–60.
<https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.10.014>.
32. Mazzeffi M, Tanaka K, Galvagno S. Red blood cell transfusion and surgical site infection after colon resection surgery: A cohort study. *Anesth Analg* 2017;125(4):1316–21. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002099>.
 33. Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1551-y>.
 34. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311(13):1317–26. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2726>.
 35. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N. Transfusion immunomodulation - the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis* 2013;50(1):61–8. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2012.08.009>.
 36. Muszynski JA, Frazier E, Nofziger R, Nateri J, Hanson-Huber L, Steele L, et al. Red blood cell transfusion and immune function in critically ill children: a prospective observational study. *Transfusion* 2015;55(4):766–74.
<https://doi.org/10.1111/trf.12896>.
 37. Moro H. Iron metabolism in infectious diseases—competition of iron acquisition between the host and bacterial pathogens. *Jpn J Chemother* 2019;67(2):169–75.
Available from: <http://www.chemotherapy.or.jp/journal/jjc/06702/067020169.pdf> (accessed 18 August_2022).
 38. Kluger MJ, Rothenburg BA. Fever and reduced iron: their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science* 1979;203(4378):374–6.
<https://doi.org/10.1126/science.760197>.
 39. Xu ZH, Qu H, Gong Z, Kanani G, Zhang F, Ren Y, et al X. Risk factors for surgical site infection in patients undergoing colorectal surgery: A meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE* 2021;16(10):e0259107.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259107>.
 40. Ito M, Kobayashi A, Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, et al. Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Urinary dysfunction after rectal cancer surgery: results from a randomized trial comparing mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or III lower rectal cancer (Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0212). *Eur J Surg Oncol* 2018;44(4):463–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.015>.

41. Yamamoto H, Maeda K, Uji Y, Tsuchihashi H, Mori T, Shimizu T, et al. Association between reduction of plasma adiponectin levels and risk of bacterial infection after gastric cancer surgery. *PLOS ONE* 2013;8(3):e56129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056129>.
42. Breslow N. Design and analysis of case-control studies. *Annu Rev Public Health* 1982;3:29–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.pu.03.050182.000333>.
43. Szklo M, Nieto J. *Epidemiology beyond the basics*. 4th ed. Burlington: Jones and Bartlett Publishers Learning; 2019. p. 329–31.
44. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on enteral Nutrition: surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr* 2006;25(2):224–44. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.015>.
45. Kudsk K.A. Consensus recommendations from the US summit on immune-enhancing enteral therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25(2)(Suppl):S61–S62. <https://doi.org/10.1177/014860710102500213>.
46. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrútia G, Roqué M, Blesa AL, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22(3):221–33. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00007-4](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00007-4).
47. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006;30(8):1592–604. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0657-x>.