

死亡率ゼロを目指す膵頭十二指腸切除術と術後管理法の開発に関する研究
- 膵液瘻発生率ゼロを目指した安全な膵頭十二指腸切除法の開発 -

研究分担者 高橋 進一郎 国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科 病棟医長

研究要旨

soft pancreas における高率な膵液瘻は膵頭十二指腸切除の主要な問題である。膵切離法に関する前向き研究の結果、現在頻用されている超音波凝固切開装置と比較しメスによる切離において膵液瘻が有意に少なく膵液瘻減少に有効な可能性が示唆された。Soft pancreas の診断、術前膵液瘻リスクの定量化に CT perfusion image による血液通過時間 (MTT) の測定が有用な可能性がある。

A . 研究目的

膵頭十二指腸切除は膵頭部、乳頭部領域癌に対し唯一根治が期待できる治療であるが術後合併症発生率 30-50%、死亡率 3-5%と手術に伴うリスクが高い。膵頭十二指腸切除後の重篤な合併症、術後死亡の多くは膵液瘻に起因するため膵液漏減少は膵頭十二指腸切除の安全性向上に不可欠である。本研究は手術手技・周術期管理方法の改善により膵頭十二指腸切除患者の膵液瘻防止、死亡率低下、術後残院期間の短縮を計ることを目的とした。

B . 研究方法

1 . Soft pancreas 症例における適切な膵切離法の検討：膵液瘻発生率は有意に改善しているが soft pancreas 症例の膵液瘻は依然として高率である。膵切離面末梢分枝膵管からの膵液漏出は膵液瘻の主要な原因の一つであり膵切離法が膵液瘻発生に関与している可能性がある。膵切離以外の術式、周術期管理法を定型化し前向きに症例集積を開始した 2010 年 1 月より 2013 年 6 月の期間に施行された soft pancreas に対する膵頭十二指腸切除 93 例を対象に、超音波凝固切開装置切離(LCS)とメスによる膵切離による膵液瘻発生率を比較した。LCS 切離かメス切離かの選択は術者判断となり、術者により両者の割合は異なるが参加した 5 名の外科医はどちらの切離法も施行した。

2 . CT perfusion image を用いた膵線維化診断：膵臓非腫瘍部の硬さ (soft pancreas) は膵液瘻発生の強い予測因子であることは本研究や過去の報告で明らかになっている。しかし膵臓の硬さの定量化に関する方法論は定まっていない。一方膵の硬

さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量することにより硬さの定量化が可能と考えられる。そこで CT perfusion image を用いて膵内の血流動態を調べることにより膵線維化の定量化が可能か前向き研究を行った。膵頭十二指腸切除予定 20 例について 320 列 MDCT を用いた CT perfusion image により動脈血流量 (arterial flow ; AF)、血液通過時間 (mean transit time ; MTT) を測定した。膵断端の顕微鏡学的な線維化割合 (fibrosis ratio)、腺組織割合 (gland ratio)、脂肪組織割合 (fat ratio)、微小血管密度 (micro vessel density) を画像解析装置により算出し AF、MTT との相関を検討した。また AF、MTT と術後膵液瘻の相関を検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理審査に従って本研究を実施する。
プライバシーの保護と患者識別：本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

C . 研究結果

1 . メス群 (27 例)、LCS 群 (66 例) の背景、膵液瘻発生割合、合併症発生割合を比較検討した。メス群、LCS 群で原疾患、BMI、手術時間、出血量、主膵管径、ASA PS、減黄処置法、門切の有無等、背景に有意差を認めなかった。メス群、LCS 群の膵液瘻 (ISGPF B 以上) 発生割合は 4%、42% ($p<0.01$) とメス群で有意に膵液瘻発生割合が低かった。また grade III 以上の合併症割合もメス群で有意に低かった (15% vs. 45%, $p<0.01$)。LCS 膵切離は Soft pancreas における膵液瘻予測因子であった。尚、

統計学的有意差は無いが、術後 1 日目のドレーン排液 AMY 平均値はメス切離群の方が LCS 切離群より高値であったが (34,196 vs. 25,943 U/L) 術後 3 日目 (1,912 vs. 2,598 U/L) 5 日目 (1,711 vs. 2,402 U/L) はメス切離群で低値であった。

2 .動脈血流量(AF)は腺組織割合(grand ratio) ($r=0.48$)と正の、線維化割合(fibrosis ratio) ($r=-0.68$)、微小血管密度(micro vessel density) ($r=-0.57$)と負の相関を示し、血液通過時間(MTT)は grand ratio ($r=-0.46$)と負の、fibrosis ratio ($r=0.72$)、vessel density ($r=0.59$)と正の相関を示した。一方脂肪織割合(fat ratio)は AF ($r=-0.29$)、MTT ($r=0.25$)と有意な相関を示さなかった。膵液瘻症例と膵液瘻を起こさなかった症例で AF、MTT を比較すると、膵液瘻症例において AF は有意に高値(107.0 vs. 37.1 ml/min/dl)、MTT は有意に低値(12.4 vs. 43.0 s)であった。以上の結果より CT perfusion image による膵線維化(膵臓非腫瘍部の硬さ)の定量化は一定程度可能と考えられる。

D . 考察

今までの本研究による包括的膵液漏減少対策により膵液瘻発生割合は大幅に減少をした。しかし内訳をみると、hard pancreas 症例ではほぼ膵液瘻発生割合がゼロになった一方、soft pancreas 症例では減少は認めるが依然高頻度であり膵液漏防止の追加対策が必要である。

膵切離面末梢分枝膵管からの膵液漏出は膵液瘻の主要な原因の一つと考えられている。主膵管と消化管が漏れなく吻合されていたとしても、末梢分枝膵管から漏出した膵液に感染が加わることでより吻合破綻を伴う重篤な膵液瘻へと増悪する可能性がある。近年、膵切離に超音波凝固切開装置(LCS)を用いて末梢分枝膵管を凝固密封し同部からの膵液瘻を防止する試みが多く施設で行われているが、その効果は明らかにされていない。そこで soft pancreas に対して膵頭十二指腸切除を施行した 93 症例を解析し、LCS を用いて膵切離した症例とメスにより膵切離した症例の膵液瘻発生割合を比較した。その結果、LCS による膵切離症例ではメスによる膵切離症例よりも有意に膵液瘻発生割合が高く期待される効果と反することが判明した。ドレーン排液 AMY 値の推移より推測すると、術翌日は LCS 群で膵液漏出が若干少なく LCS の効果が若干認められるが 3 日目以降メス群で膵液の漏出が急速に収まる一方 LCS 群では膵液漏出が少量遷延し、それが膵液瘻 B 以上に進展すると考えられる。LCS 切離は末梢分枝膵管に対する一時的

な凝固密封効果はあるかもしれないが、おそらく凝固部位は組織壊死し創傷治癒機転が働かず膵切離面と消化管壁との密着吻合が完全でない可能性が高い。一方メス切離は組織損傷が少ないため 3-5 日目での創傷治癒機転が十分に働き強固な密着吻合が成され結果的に末梢分枝膵管からの漏出が止まるのではないかと考えられる。以上より Soft pancreas においては LCS 切離に対してメス切離に優位性があると考えられるが、あくまで単施設の non-RCT 研究であり、今後多施設による検証を要すると考えている。

膵液瘻リスクの定量化に関する方法論は定まっておらず、施設間、研究間での比較可能性が担保されないことから、膵液瘻臨床研究の足かせとなっている。最も強いリスク因子は膵の硬さ(soft pancreas or hard pancreas)であるが、硬さの診断法・定量化も現在まで標準的なものは全く存在しない。膵の硬さは膵臓の線維化と強い相関関係を持っていることから、膵の線維化を定量化することにより硬さの定量化が可能と考えられる。Perfusion CT は臓器の単位体積・単位時間あたりに流れる血液量を画像化が可能である。膵の血液通過時間(MTT)により膵の線維化を定量化できる可能性がある。MTT、AF と膵液瘻発生割合、組織学的所見の相関を検討したところ、MTT の延長は術後膵液瘻(-)と有意に相関しており、組織学的には膵の線維化と有意な相関を示した。一方 AF の増加はその逆であり、術後膵液瘻(-)、組織学的線維化と逆相関していた。また、術者による硬さの術中診断(hard)と MTT の延長は強い相関を示しており、以上の結果から MTT 値による膵の線維化・硬さの定量化が可能であることが示された。問題点としては Perfusion CT が可能な 320 列 MDCT を保有する施設が少ない事、腫瘍の診断用に撮像する CT とは別個に撮像が必要なこと、今回の 20 例の検討では soft と hard の定義づけまでは困難であった事、があげられる。今後は、膵液瘻低減を目指した多施設臨床試験が行われていくべきと考えているが、その際に付随的研究として MTT の意義について検証し MTT による soft pancreas の定義づけを目指していきたい。

一方、膵の脂肪化が膵液瘻の新たなリスク因子として注目されているが、本検討では組織学的脂肪割合は膵液漏や MTT と一定の相関を示さずリスク因子として認められなかった。しかし臨床的に脆い膵臓があることは事実でありそれらの定義づけは今後の課題であると考えられる。

E . 結論

Soft pancreas における膵液瘻減少を目指し適切な膵切離法について検討した。メスによる膵切離は自然な創傷治癒機を妨げず膵液瘻を減少させる可能性がある。Perfusion CT における MTT の延長は、硬さの術中診断 (hard)、組織学的線維化、術後膵液漏(-)、と有意な相関を示し、MTT 値による膵の線維化・硬さの定量化が可能であることが示された。今後膵臓外科臨床、膵液漏研究への応用が期待される。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Satoi S, Yamaue H, Kato K, Takahashi S, Hirono S, Takeda S, Eguchi H, Sho M, Wada K, Shinchi H, Kwon AH, Hirano S, Kinoshita T, Nakao A, Nagano H, Nakajima Y, Sano K, Miyazaki M, Takada T. Role of adjuvant surgery for patients with initially unresectable pancreatic cancer with a long-term favorable response to non-surgical anti-cancer treatments: results of a project study for pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2013, Epub ahead of print.
- 2) Sugimoto M, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, Shibasaki H, Nomura S, Konishi M, Kaneko H. Risk factor analysis and prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy with stapler use. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2013, 20(5): 538-544.
- 3) Sugimoto M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Shibasaki H, Konishi M. Schematic pancreatic configuration: a risk assessment for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. J Gastrointest Surg., 2013, 17(10): 1744-1751.
- 4) Kobayashi S, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Infection control for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. Hepatogastroenterology. 2013, 60(124): 876-82.
- 5) 高橋進一郎, 小西 大, 池田公史, 大野 泉, 小林達伺. Borderline resectable の膵癌とは何か 詳しく教えてください(Q&A). 膵・胆道癌 FRONTIER 2013, 3巻1号: 34-6.

2 . 学会発表

- 1) 高橋進一郎, 小西 大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 杉本元一. (VF)メスと超音波凝固

切開装置による膵切離の比較検討: soft

pancreas におけるメス切離の優位性. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月11日-13日, 福岡サンパレス.

- 2) 杉本元一, 高橋進一郎, 加藤祐一郎, 後藤田直人, 木下敬弘, 小西 大. (PS)膵頭十二指腸切除術後の膵瘻対策とドレーン早期抜去の試み. 第113回日本外科学会定期学術集会 2013年4月11日-13日, マリンメッセ福岡.
- 3) 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 芝崎英仁, 杉本元一. (VS)Soft pancreas膵空腸吻合におけるメス膵切離の優位性.第75回日本臨床外科学会総会 2013年11月21日-23日, 名古屋国際会議場/愛知.
- 4) 高橋進一郎, 小西 大, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 木下敬弘, 芝崎英仁, 杉本元一. 全員討論会「膵切除術後の感染防止対策」 6.ドレーン培養の詳細と膵液瘻の相関. 第40回日本膵切研究会 2013年8月30日-31日, サポートホール高松/香川.

G . 知的財産等の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし