

論文の内容の要旨

論文題目 膵硬度計による膵切除後の膵液瘻発生予測と膵組織の繊維化予測に関する研究

原田庸寛

はじめに：膵臓外科領域において手術手技や周術期管理などめざましい進歩を遂げているが、膵切除術後の膵液瘻の発生頻度は10～50%といまだに高率である。膵液瘻は術後に出血や感染症など致命的な合併症を引き起こす原因となる。特に、膵切除術後の腹腔内出血は mortality の最も強力なリスク因子とされている。従って、膵液瘻の発生を正確に予測し迅速かつ適切な対策を施すことが、致命的な合併症を防ぐために重要である。膵液瘻の発生を予測する研究は、現在まで多数報告されており、膵硬度・非拡張膵管・非膵臓癌・術中出血量・内臓型肥満が膵液瘻発生のリスク因子であるとされている。中でも、膵硬度は、膵切除後の膵液瘻発生の最も強力なリスク因子とされている。しかし、現在のところ、膵硬度は術中の触診によって術者が主観的に Soft pancreas か Hard pancreas かを判断しており明確で客観的な定義は確立されていない。我々は、膵硬度を定量化することができれば、周術期の膵液瘻の発生を正確に予測でき、致命的な合併症を回避するのに有用である可能性があると考えた。組織硬度を定量化する技術

として、近年、非侵襲的に対象臓器の硬度を測定できる超音波 Elastography の技術が開発されおり、体表臓器や腹腔臓器疾患の診断に広く臨床応用されている。体表臓器では乳腺や甲状腺にできた腫瘍性病変の鑑別診断に応用されている。腹腔臓器では、慢性肝炎における線維化の進行度診断において最も臨床応用が進んでいる。ARFI (Acoustic radiation force impulse) という肝臓の Elastography を用いており、日本において最も普及している Elastography 技術の一つである。ARFI によって測定された組織硬度 (Shear wave velocity : SWV) から肝臓の病理学的線維化を非侵襲的に予測できるとされている。また、慢性膵炎の領域においても、近年 ARFI によって得られた膵硬度が慢性膵炎の進行度を把握するのに有用であるとの報告がある。しかし、ARFI によって測定された膵組織の硬度と病理学的線維化との関連についての研究報告や膵切除後の膵液瘻発生などの膵臓外科領域に応用した研究報告はない。今回、我々は、ARFI を用いて定量化された膵硬度と組織学的線維化との関連性や、これが膵切除後の膵液瘻の予測因子となり得るか、膵臓外科臨床における適応とその有用性について検討した。

対象と方法：2012年2月から2013年2月まで施行された72例の膵切除のうち、68例に対して術前にARFIを施行し膵硬度を測定した。4例は測定機器の調整がつかず測定できなかった。また、6例は撮影画像が不鮮明・撮影条件が不良なため本研究から除外され、62例を対象症例とした。膵切除の内訳は膵頭十二指腸切除術が35例（二期再建術は7例に施行した）、膵体尾部

切除術が 27 例であった。測定された SWV と① 病理学的線維化・脂肪化 score との相関、② 膵の外分泌能との相関、③ 術中触診との相関、④ 術後膵液瘻発生との相関性について評価した。

また、3 人の健康なボランティア群と 3 人の患者群を対象として、ARFI の研究個体間の再現性と検査者間でのばらつきについて予備実験を行った。

結果：予備実験では、ARFI による研究個体間の再現性は保たれ、検査者間での測定には有意なばらつきは認めなかった。① 病理学的線維化・脂肪化 score と SWV は正の相関関係を認めた (Spearman's rank correlation coefficient $[q] = 0.660$, $p < 0.001$)。② 膵の外分泌能とは負の相関関係を認めた (膵液量 : Spearman's rank correlation coefficient $[q] = -0.667$, $p < 0.001$, 膵液アミラーゼ濃度 : Spearman's rank correlation coefficient $[q] = -0.769$, $p < 0.001$)。③ 術中触診との相関では、ARFI と術中触診による膵硬度の診断一致率は Hard pancreas 群は 73%、Soft pancreas 群は 84%であった。また、Hard pancreas と診断された SWV は、Soft pancreas と診断された SWV より有意に高い値であった (Hard pancreas vs Soft pancreas = 1.82 ± 0.54 (m/s) vs 1.32 ± 0.42 (m/s), $p < 0.0001$)。④ 術後膵液瘻発生との相関について、PD 症例の膵液瘻の発生率は soft pancreas 群で有意に高かった (soft pancreas vs hard pancreas = 75% vs 13%, $p = 0.001$)。一方、DP 症例の膵液瘻の発生率では両群において有意差は認めなかったが soft pancreas で高い傾向にあった (soft pancreas vs hard pancreas = 55% vs 14%, $p = 0.091$)。また、多変量解析では、Soft pancreas (SWV <

1.54 m/s)は膵液瘻発生の独立した予後因子であった (オッズ比 38.3%; 95%信頼区間 58.2 to 445; $p = 0.001$)。

結論：術前に ARFI により定量化された膵硬度は、病理学的線維化の程度を反映し、膵外分泌能とも相関することが明らかとなった。ARFI で測定された膵硬度と術者の触診による膵硬度に有意な差異は認めなかったことから、人の手の触診に変わりうる可能性が示唆された。また、術前の膵硬度計で Soft pancreas (SWV < 1.54 m/s) と診断された群は膵液瘻発生の予後因子である。

膵切除術を予定されている個々の症例で、術前に ARFI で膵硬度を定量化することで、術後の膵液瘻のリスクに応じて、外科医が適切な外科手術やドレーンなどの周術期管理を可能にする。

術前の ARFI による膵硬度測定は、膵臓外科領域において安全・簡便で非侵襲的な診断法である。