

審査の結果の要旨

氏名渡邊 元己

膵切除後の膵液漏(postoperative pancreatic fistula; POPF)は致死的な合併症に進展し得る重篤な合併症である。その重症度は、Biochemical Leak(ドレーン排液中のアミラーゼ濃度が施設基準の3倍以上であるが、臨床的に問題とならないもの)、Grade B(長期のドレナージを要するもの、新たな穿刺ドレナージが必要となったもの、血管造影での処置を行ったもの、臓器不全まではいかないが感染兆候が見られるもの)、Grade C(再手術を必要としたもの、臓器不全に至ったもの、術後死亡)と分類される。臨床的に問題となる Grade B/C POPF、即ち Clinically relevant postoperative pancreatic fistula(CR-POPF)のリスク評価を適切に行い、ドレーン抜去するか否かの判断を下す必要がある。CR-POPF のリスク評価は、ドレーン排液中のアミラーゼ濃度を指標として行われることが多いが、 $\alpha$ -アミラーゼは本来ブドウ糖切断酵素であり、動脈壁を破綻させ、致死的な出血を起こすような組織障害性はそれ自体に無く、あくまで POPF の重症化の代理に過ぎない。真に POPF の重症化に直接関連するのは、膵液中に含まれ、組織障害性を持つ蛋白分解酵素であると著者らは考えた。特に、キモトリプシンは膵液に含まれる特異な蛋白分解酵素の一つであり、その活性を蛍光活性として検出する新規プローブを開発し、膵液中のキモトリプシン活性が CR-POPF に関連がある可能性を既報で示した。

本研究では、膵頭十二指腸切除(pancreaticoduodenectomy; PD)後の膵液及びドレーン排液のキモトリプシン蛍光活性を測定し、CR-POPF に対する測定意義と、現行のアミラーゼ濃度との関連を比較検証した。また、ベッドサイドでキモトリプシン蛍光活性が測定可能で、ドレーン抜去の判断が迅速に下せるようになるための可搬式小型蛍光測定器の検証・有用性を検討した。

2018年から2019年まで連続的にPDを施行した52例の、膵液及びドレーン排液を術後1, 3, 5, 7, 14, 日目に採取し、それぞれキモトリプシン蛍光活性及びアミラーゼ濃度を測定した。アミラーゼ濃度は生化学検査室で測定し、キモトリプシン蛍光活性はマイクロプレートリーダーを用いて測定した。膵液中のキモトリプシン蛍光活性とアミラーゼ濃度は術後3日目以降に安定した。両者は全ての術後期間において、お互いに中等度の正の相関を認めた。一方、ドレーン排液中のキモトリプシン蛍光活性は低値であり、アミラーゼ濃度との相関も認めなかったため、本プローブでは腹水中のキモトリプシン活性は測定出来なかった。CR-POPF 発生に関する多変量解析では、男性(オッズ比 15.82, P=0.048)及び術後

3日目の腭液中のキモトリプシン蛍光活性が強いこと(オッズ比 9.29, P=0.044)が有意なCR-POPF発生リスクと判明した。腭液中のキモトリプシン蛍光活性と、ドレーン排液アミラーゼ濃度を合わせることで、CR-POPFリスクに基づいて、ドレーン抜去の可否の判断が出来る可能性が示された。更に、キモトリプシン蛍光活性測定用の可搬式小型蛍光測定器は、マイクロプレートリーダーを用いた従来からの測定方法と比較し、試薬では同じ精度で測定が可能であったが、生体検体を用いた場合にも精度はある程度認めるものの、キモトリプシンの蛍光活性が高くなるにつれ、誤差が大きくなる傾向にあった。

キモトリプシンプローブを用いた蛍光測定で、腭液中のキモトリプシン活性を測定することと、ドレーン排液中のアミラーゼ濃度に基づく従来基準を合わせることで、より正確にCR-POPFのリスクを評価出来る可能性が示された。一方、ドレーン排液中のキモトリプシン蛍光活性が測定出来なかった理由、キモトリプシンが直接組織障害を起こすかどうか、更なる検証が必要と考える。CR-POPFリスク評価に有用な腭液中のキモトリプシン蛍光活性を、可搬式小型蛍光測定器を用いてより迅速に測定出来れば、患者のベッドサイドでドレーンの処置(抜去可能か否か、など)を迅速に判断することが可能となり、安全かつ効率的な腭切除の周術期管理に寄与すると考えられる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。