

氏名	東口貴彦
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1351号
学位授与の日付	2024年3月10日
学位論文題名	A preserved pancreatic exocrine function after pancreatectomy may be a crucial cause of pancreatic fistula: paradoxical results of the <sup>13</sup> C-trioctanoin breath test in the perioperative period 「膵切除後の膵外分泌機能維持は膵液瘻の重要な原因となる可能性がある- 周術期における <sup>13</sup> C-トリオクタノイン呼気試験の逆説的評価結果-」 Surgery Today. 2022;52:580-586
指導教授	堀口明彦
論文審査委員	主査 教授 守瀬善一 副査 教授 廣岡芳樹 教授 須田康一

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

膵液瘻の発生が周術期の外分泌機能の変化にどのような影響を与えるかを検討した研究はほとんどない。一般的に膵切除後に膵液瘻が発生すれば残膵の著明な炎症が起こるため、残膵機能は荒廃し膵外分泌機能は低下するものと考えられる。

### 【目的】

膵液瘻群(n=17)と非膵液瘻群(n=79)に分けて術前・術後の脂肪吸収能とその悪化率を<sup>13</sup>Cトリオクタノイン呼気試験を用いて定量化し、術前後の変化と膵液瘻との関係性を検討する。

### 【対象】

本研究では2006年から2018年にかけて、膵臓切除術前と術後1カ月に<sup>13</sup>Cトリオクタノイン呼気試験を施行した膵切除症例96例(膵頭十二指腸切除術:62例、膵体尾部切除術:16例、十二指腸温存膵頭部切除術・膵中央切除術:12例、その他:6例)を対象とした。

### 【方法】

膵切除術前・術後に<sup>13</sup>Cトリオクタノイン呼気試験を行った。

### <sup>13</sup>Cトリオクタノイン呼気試験の測定法

術前と術後約1ヶ月の普通食摂取可能な時期に被験者を約14-15時間禁食とし、試薬を注入した試験食(トリオクタノイン100mg+ラコール200ml(200kcal)+生クリーム35ml(脂肪負荷20g)を摂取させた後、240分後まで経時的に呼気を採取。基準用呼気ガスと測定用呼気ガスの<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>比の差を計算することでΔ<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>値(%)の変化量を求めた。

### 本研究で用いた膵液瘻の定義

ドレーン排液量に関わらず血清アミラーゼ値の3倍以上の排液が術後3日以上持続するも

のを膵液瘻と定義し、International Study Group on Pancreatic Fistula(ISGPF)によると臨床的重症度の程度に合わせてGrade A,B,Cと分類されるが、本研究ではGradeB以上を臨床的膵液瘻と定義した。

### 【結果】

術前の<sup>13</sup>Cトリオクタノイン吸収率は、非膵液瘻群と膵液瘻群で同等であった(36.5 vs. 36.9 %dose/h)。非膵液瘻群(n=79)では、<sup>13</sup>Cトリオクタノインの吸収率が術前に比べて術後に有意に低下した(p<0.0001)のに対し、膵液瘻群(n=17)では術後も維持されていた(p=0.129)。術後の<sup>13</sup>Cトリオクタノイン吸収率は、非膵液瘻群の術後の吸収率よりも有意に上昇していた(p=0.0003)。ROC曲線を用いて膵液瘻の有無を判別するための最適なカットオフ値を算出すると30.5(AUC:0.746)となった。さらに、<sup>13</sup>Cトリオクタノインの吸収率(%dose /h)が30以上の患者では、30未満の患者に比べて術後ドレーンアミラーゼの最大値が有意に高かった(2502vs.398U/L、p=0.001)。

### 【結語】

膵液瘻は続発する炎症や腹腔内膿瘍の形成により膵外分泌機能を荒廃させると当初想定していたが、膵液瘻は術後早期に膵外分泌機能を悪化させることはなく、術後の膵外分泌機能の促進または維持が膵液瘻の重要な原因の1つであると考えられた。

吻合または切除における外科的吻合技術の標準化するとともに術後の膵外分泌機能をオクトレオチドなどを使用して積極的にコントロールすることが重要である。

## 論文審査結果の要旨

膵切除術後経過に重大な影響を及ぼす術後膵液瘻発生率は9-14%と報告され、場合により敗血症や腹腔内出血など重篤な続発症が発生する。その発症要因として膵組織の状態、手術手技などが挙げられてきた。膵切除96例に対し、術前術後に<sup>13</sup>Cトリオクタノイン呼気試験による膵外分泌機能を評価した結果から、多くの症例で術後1月目膵外分泌機能が低下するが、膵液瘻発生症例では保持されているという新しい知見が得られた。

審査において、膵液瘻発生例で術後膵外分泌機能が保持されていることが、膵液瘻が発生する要因と関連するののか、発生した結果であるのかという点が議論された。膵頭十二指腸切除例に限定すると膵液瘻群で術前膵外分泌機能が良好であることが指摘され、前者の可能性が指摘されたが、膵液瘻群8例のみの検討でありさらなる検討が必要であると議論がなされた。また、術前膵外分泌機能をより精細に評価するために脂肪負荷を行って同呼気試験を行うなどの試みに関する質問がなされ、Future questionとして研究継続する旨回答された。最後に、膵液瘻群の長期的外分泌機能の状態や膵液瘻患者に対して膵液分泌を抑制する可能性があるソマトスタチンアナログ製剤投与を行うことについて質問が出され、今後の研究課題となりうることが議論された。本研究は膵切除後膵液瘻の発症機序解明と将来の予防法の開発に寄与し得る研究で学位に値すると評価された。