氏　　名	神　尾　健士郎
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1166 号
学位授与の日付	平成30年３月11日
学 位 論 文 題 名	膵頭十二指腸切除術後膵液瘻に関する膵硬度と膵線維化の研究
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　吉　岡　健太郎
	教授　宮　地　栄　一

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

膵液瘻(Post Operative Pancreatic Fistula、以下POPF)は膵切除術後の膵消化管吻合の縫合不全が原因で発生し、膵頭十二指腸切除の重要な合併症の一つである。今回、我々はその予防と対策を目的に膵硬度、膵線維化とPOPFの関連性を臨床例にて検討した。

【対象】

藤田保健衛生大学病院、及び藤田保健衛生大学坂文種報德會病院で2006年6月～ 2017年2月までに膵頭部領域疾患に対して膵頭十二指腸切除術を施行した93例中、術中超音波エラストグラフィー施行の同意が得られた79例を対象とした。

【方法】

１.超音波エラストグラフィー(Siemens Medical Systems社製のACUSON S2000®)を用いて、術中、直接膵組織に超音波のプローベを当てることで膵切離断端の Acoustic Radiation Force Impulse(ARFI)を測定してVelocity of shear wave(Vs値, m/s)を計測した。得られたVs値の平均値を測定値とし、膵硬度を規定した。その結果を疾患別に比較し、疾患別膵硬度について検討した。

２.超音波エラストグラフィーを用いて測定されたVs値、Vs Cut off値を含む各患者因子においてPOPFの発生を予測する因子を検討した。POPFはInternational study group of postoperative pancreatic fistula(ISGPF)に準じて評価した。POPFを認めなかった症例とGrade AをPOPFなし群、Grade BとGrade CをPOPFあり群と規定し、POPFと各因子との関連性を検討した。

３.摘出標本の膵切離断端にアザン染色を行った。病理学的膵線維化の程度を判定し、A群(線維化率0-10%)、B群(線維化率10-30%)、C群(線維化率30-50%)、D群(線維化率50-100%)と分類した。超音波エラストグラフィーで得られた膵硬度と膵線維化の相関性を検討した。

【結果】

１.疾患別膵硬度の比較結果:膵癌は他の疾患(IPMN、胆管癌、十二指腸乳頭部癌、その他)に比して、有意差をもってVs値が高値を示した。IPMNは胆管癌に比して有意差をもってVs値が低値を示した。他の疾患群の間にはVs値における有意差を認めなかった。

２.POPFを予測する因子の検討結果：年齢、性別、糖尿病の有無、喫煙歴の有無、術前アルブミン値、手術時間、出血量において両群に有意差を認めなかった。主膵管径、Vs値、Vs Cut off値による硬化の有無においてPOPFあり群とPOPFなし群に有意差を認めた。

３. Vs値と病理学的膵線維化の比較結果： A群とB群の比較ではVs値に有意差を認めなかった。A群はC群、D群に比して、有意にVs値が低かった。B群はC群、D群に比して、有意にVs値が低かった。C群とD群はVs値に有意差を認めなかった。

【考察】

Vs値による原因疾患別膵硬度の検討では、“hard pancreas”で膵液瘻が少ないとされる膵癌でVs値が高く、“soft pancreas”で膵液瘻が多いとされるIPMNで低く、実臨床での経験を客観的に数値化できる可能性のあるデータが得られた。また、Vs Cut off値判定による膵硬化陰性は術後膵液瘻発生の独立した危険因子として抽出された。Vs値と病理学的膵線維化の比較検討では、膵硬度の客観的評価としてVs値は膵の病理学的線維化とよく相関していた。しかし、膵切離断端に強い脂肪変性を伴っている症例では膵硬度との乖離を生じるものも散見され、今後の課題と思われた。POPFを予測する膵硬度の基準値は必要不可欠であり、術中エラストグラフィーはその先駆けになると考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

膵液瘻は膵頭十二指腸切除後の膵消化管吻合縫合不全が原因で発生し、時に致命的となる重要な合併症であり、本研究はその予防と対策を目的に膵硬度、膵線維化と膵液瘻の関連性を著者らの教室で経験した臨床例で検討をしたことが述べられた。

膵硬度の測定に術中超音波エラストグラフィーを用いて得られたVs値を基に原因疾患別膵硬度の検討を行ったところ、Vs値は“hard pancreas”で膵液瘻が少ないとされる膵癌で高く、“soft pancreas”で膵液瘻が多いとされるIPMNで低く、臨床経験を客観的に数値化できる可能性がある結果が得られた。Vs Cut off値を算出して判定した膵硬化陰性は膵液瘻発生の独立した危険因子として抽出された。また、Vs値は膵の病理学的線維化とよく相関していたことが述べられた。これらの結果、術中超音波エラストグラフィーによる膵硬度測定は、膵の線維化やそれに伴う膵液瘻の発生率予測の客観的な指標として有用であり、今後の膵臓外科の手術術式・周術期管理に応用することができる可能性が提示された。

本論文では、多数の臨床例を用いて術中超音波エラストグラフィーによる膵硬度測定や病理学的検索と膵液瘻に関する臨床経験に基づく現在のコンセンサスを対比した詳細な検討がなされ、今後の膵臓外科の手術・周術期管理における発展の礎となる貴重な知見を明らかにした研究として、学位論文に値すると認められた。