

平成 30 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462057

研究課題名(和文) 新規MDCT撮像法、MRIによる、膵手術後膵液瘻発生高リスク群予測に関する研究

研究課題名(英文) Study for preoperative prediction of clinical relevant postoperative pancreatic fistula for safety early removal of drains

研究代表者

北川 裕久 (Kitagawa, Hirohisa)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：80272970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：膵頭十二指腸切除術後のドレーン早期抜去後に、ドレーン再挿入や再手術が必要となる症例は他の合併症併発リスクも高く長期入院となる。術前に臨床的に問題となる膵液瘻(CR-POPF)高危険群を客観的に予測することを目的とし、手術関連因子、CT・MRIから得られる因子、更に組織学的な膵線維化面積率、脂肪化面積率も検討した。その結果、有意な術前判定可能な高危険因子は、「CT値比(膵実質/脊柱起立筋)・後期相<1.295」(オッズ比4.23倍)、「膵実質径/主膵管径(CT axial) 6.70」(3.77倍)であった。CR-POPD高危険群を慎重に扱うことで、早期抜去をより安全に行いうる。

研究成果の概要(英文)：Reposition of drains or reoperation after early removal of drains in patients with pancreatic head resection is harmful and stressful for both patients and surgeons. The aim of this study is to clarify objective predictive parameters of clinical relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) preoperatively. We investigated high risk factors for CR-POPF in surgical factors, morphologic and imaging factors from CT or MRI and proportion of fibrous tissue and adipose tissue at cut margin of the pancreas. Histological fibrous ratio of pancreas, morphologic ratio of [width of the pancreas] / [diameter of main pancreatic duct] by CT axial imaging and CT value ratio of [pancreatic parenchyma] / [erector spinae muscles] in late phase are statistically significant factors. Latter two factors are preoperative predictive factors. Careful management of drain for high risk group makes early removal of drains safer.

研究分野：膵臓外科学

キーワード：膵液瘻 膵頭十二指腸切除術後 術前予測因子 MDCT MRI 主膵管径 膵実質径 組織学的膵線維化率

### 1. 研究開始当初の背景

膵切除手術において、術後膵液瘻 (POPF) は致命的ともなりうる合併症である。POPF の発生は、残存膵の外分泌能との関連が深いと言われ、膵頭部癌など残存膵が慢性膵炎による線維化で硬化しているような場合は、膵外分泌能が低下しているが故に POPF の発生率が有意に低いことが知られていた。ところが POPF の術前予測因子として膵の外分泌能・線維化を評価する指標は、「主膵管径のカットオフ値を 3mm として分ける方法」あるいは術者の主観的判断である「視触診による硬さの評価」が用いられてきたが、測定・判定方法は曖昧で主観的なものであった。特に、膵管径の測定部位や方法は通常記載されておらず、カットオフ値設定の根拠も乏しかった。POPF による合併症を無くすためには、術前に膵液瘻発生高リスク群を選別し、高リスク群には手術時に十分なドレナージを留置することで安全性の向上が得られ、それ以外の症例ではドレナージの簡略化や早期抜去を行って入院期間を短縮することも可能となるため、客観的且つ再現性の高い術前の指標が求められていた。

### 2. 研究の目的

本研究では、臨床的に問題となる膵液瘻 (CR-POPF) のハイリスクグループを「術前」より選別できる、「客観的」で「容易に測定できる」因子を見出すことを目的とする。膵頭十二指腸切除術後において POPF は最も危険な合併症であるが、近年膵消化管吻合部のドレーン早期抜去が推奨されている。早期抜去の簡単な条件はドレーン排液アミラーゼ値、採血データや全身状態など、「術後」状態を基準に設けられており、多くはトラブルなく経過していく。しかし、ドレーン自体が十分機能していない場合などは膵空腸吻合部の状態を正しく反映できず誤った評価のもと早期抜去され、その後合併症併発で気付かれてドレーン再挿入や再手術が行われるが、機を逸すると膵液関連の合併症であるが故、致命的になってしまう可能性がある。多くの施設でこのような症例は少数ながら問題となっているが、画一的なドレーン早期抜去ではなく、術前にハイリスクグループを選別し、それに応じたドレーン管理を行う必要がある。

### 3. 研究の方法

2011 年から 2017 年までに金沢大学肝胆膵外科で PD を行った 104 例を対象とした。客観的に判断できる手術関連因子、CT より計測される膵の形態に関する因子、造影 CT の様々な撮像時期における CT 値比 (膵実質/脊柱起立筋)、MRI における信号強度、切除標本における線維化面積率、脂肪化面積率を算出し、CR-POPF との関係を検討した。

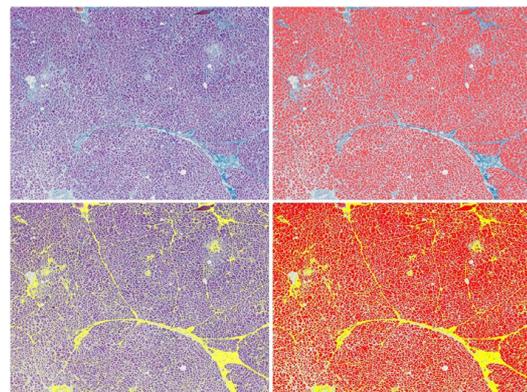
CT での膵の形態の測定: Axial 像で病変の及んでいない残存予定膵の主膵管径 (Ax)、膵実質径、更に thin-slice データより門脈左縁部レベルでの膵の cross-section

image を MPR (Multi Planar Reconstruction: 任意多断面再構成) で作成し、主膵管径 (MPR)、長径、短径を測定した。

CT での膵実質造影効果の測定: 単純 CT を撮像後、ヨード造影剤 (350mgI/ml; 1.8ml/kg) を 30 秒固定で急速静注し、25 秒後 (早期動脈相)、40 秒後 (後期動脈相)、70 秒後 (門脈相)、180 秒後 (後期相) に撮像を行った。PD では通常膵切離は門脈直上で行い、その部位で空腸との吻合が行われるので、吻合予定部を中心とした膵実質に 100mm<sup>2</sup> の Region of interest (関心領域; ROI) を設定して各撮像時期における CT 値を測定した。実際の CT 値には、腎機能や高体重等による造影剤使用量のばらつきや個体差がみられるため、同時期同一スライスの脊柱起立筋の CT 値との比を求めて評価した。

MRI 信号強度の測定: CT と同様の門脈直上に ROI を設定し、T1 強調像、T2 強調像における信号強度を測定した。

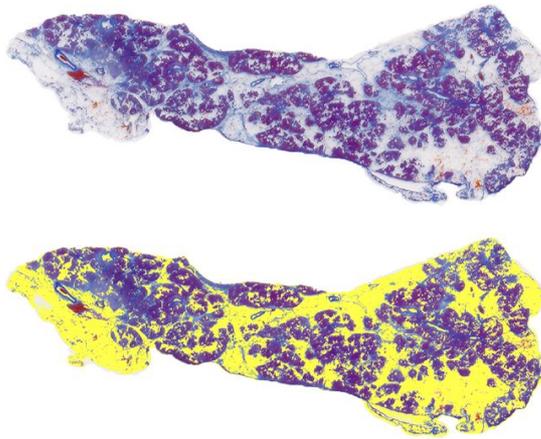
組織学的な検討: 膵頭十二指腸切除術の標本において、残存膵の性状を最も反映する膵切離断端近傍の組織のプレパラートを作成し、Azan 染色を施した。「膵線維化面積率」は顕微鏡 ×20 倍でプレパラート 1 枚あたり 8 視野の画像を取り込み、Image-Pro Premier (Ver.9) を用いて腺房・ラ島細胞部分、線維化部分、脂肪化部分を抽出し、プレパラート上膵全体における線維化部分の面積率を求めた (図 1)、これを 8 切片に行い、平均値を算出した。



膵組織 (Azan 染色) | 膵腺房・ラ島細胞の抽出 (赤色部分)  
線維化部分の抽出 (黄色部分) | 膵腺房・ラ島細胞 + 線維化部分の抽出

図 1

脂肪化面積率 (FatR) はプレパラートマクロ像を高解像度で取り込み、Image-Pro Premier (Ver.9) を用いて「脂肪化部分」、「腺房・ラ島細胞・線維化部分」を抽出し、膵全体における「脂肪化部分」の面積率を求めた (図 2)、これを 8 切片に行い、平均値を算出した。



脂肪化部分の抽出(黄色部分)

図 2

CR-POPF の診断は、膵空腸吻合部近傍に留置したドレーン排液のアミラーゼ濃度、排液量、総アミラーゼ排出量(アミラーゼ濃度と廃液量との積)を測定し、術後1, 3, 5, 7 日目に測定する。膵液瘻は、International study group of postoperative pancreatic fistula (ISGPF) の定義に従っておこなった。(Bassi C, Derveniz C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery 2005, 138:8-13.)

これら得られた結果から CR-POPF と有意な関連のある因子を抽出するために、Wilcoxon 検定、カイ二乗検定を用いて単変量解析で検討した。次いでその中でも独立した因子を選択し、cutoff 値を ROC 曲線より求め、CR-POPF との関連についてロジスティック解析を行った。

#### 4. 研究成果

単変量解析では、手術関連因子では「通常型膵癌か否か」、「CT より計測される膵の形態では「MPD 径 (CT axial)」、「膵実質径 (CT axial)」、「膵実質径/主膵管径 (CT axial)」、「主膵管径 (CT MPR)」、「膵実質長径 (CT MPR)」、「膵実質短径 (CT MPR)」、「膵実質短径/主膵管径 (CT MPR)」において、造影 CT 撮像時期による CT 値比 (膵実質/脊柱起立筋) の変化では「早期動脈相後期相」において、MRI 信号強度では、T1WI 動脈相と動脈早期相において有意な相関を認めた。また、組織学的因子では、CR-POPF の有無と線維化面積率には(無: 28.0 ± 21.3%、有: 10.9 ± 7.9%、p<0.0001) と強い関連性がみられたが、脂肪化面積率には(無: 25.7 ± 16.5%、有: 29.0 ± 15.8%) と有意な関連性はみられなかった。(表 1)

Parameter	CR-POPF		p
	Negative (n=72)	Positive (n=32)	
Gender			
Male	41	22	
Female	31	10	0.2845
Age (years)	66.9 ± 9.4	64.4 ± 10.7	0.1483
Bleeding	539 ± 294	619 ± 311	0.2297
Disease			
PDAC	38	6	
non-PDAC	34	26	0.0012
MPD 径 (CT axial)	4.72 ± 2.95	3.32 ± 2.89	0.0026
膵実質径 (CT axial)	15.64 ± 3.73	17.83 ± 3.43	0.0052
膵実質径/主膵管径 (CT axial)	4.87 ± 3.58	7.49 ± 3.59	0.0002
主膵管径 (CT MPR)	5.47 ± 3.40	3.51 ± 2.46	0.0027
膵実質長径 (CT MPR)	23.75 ± 6.84	27.20 ± 5.26	0.0100
膵実質短径 (CT MPR)	13.50 ± 3.28	15.90 ± 3.02	0.0003
膵実質短径/主膵管径 (CT MPR)	3.74 ± 2.61	5.90 ± 2.58	<0.0001
CT 値比 (膵実質/脊柱起立筋)			
早期動脈相	1.46 ± 0.48	1.66 ± 0.38	0.0824
後期動脈相	1.77 ± 0.47	1.85 ± 0.36	0.0605
門脈相	1.43 ± 0.24	1.42 ± 0.19	0.8464
後期相	1.24 ± 0.17	1.13 ± 0.15	0.0048
MRI 信号強度			
T1WI	1.04 ± 0.38	1.34 ± 0.41	0.0012
T2WI	1.57 ± 0.96	1.60 ± 0.79	0.5268
動脈相	1.86 0.74	2.48 0.91	0.0016
門脈相	1.60 0.50	1.81 0.57	0.0855
後期相	1.42 0.45	1.60 0.47	0.0872
膵線維化面積率	28.0 ± 21.3	10.9 ± 7.9	<0.0001
膵脂肪化面積率	25.7 ± 16.5	29.0 ± 15.8	0.2873

表 1. Univariate Analysis of Risk Factors for CR-POPF.

これら有意な因子のなかでも特に CR-POPF と関連の強く、術前評価が容易な、「膵実質径/主膵管径 (CT axial)」、「CT 値比 (膵実質/脊柱起立筋)・後期相」、「MRI 信号強度・T1WI」、「膵線維化面積率」に「通常型膵管癌か否か」を加えた 5 因子でロジスティック回帰分析を行った。それぞれの ROC 曲線から、「膵実質径/主膵管径 (CT axial)」: cutoff 値=6.70 (AUC=0.72960、感度 66%、特異度 80%)、「CT 値比 (膵実質/脊柱起立筋)・後期相」: cutoff 値=1.295 (AUC=0.67405、感度 88%、特異度 43%)、「MRI 信号強度・T1WI」: cutoff 値=1.268 (AUC=0.70286、感度 61%、特異度 77%)、「膵線維化面積率」: cutoff 値=21.0 (AUC=0.77170、感度 97%、特異度 49%) とした。その結果、有意な因子 [Odds ratio (95%CI)] は、「膵線維化面積率」[ 11.21 倍 (1.89-214.99) p=0.0052 ]、「CT 値比 (膵実質/脊柱起立筋)・後期相」[ 4.23 倍 (1.20-18.11) p=0.0237 ]、「膵実質径/主膵管径 (CT axial)」[ 3.77 倍 (1.27-11.93) p=0.017 ] の 3 因子であった。(表 2)

Parameter	CR-POPF		Odds ratio (95%CI)	p value
	Negative (n=72)	Positive (n=32)		
膵実質径/主膵管径(CT axial)				
<6.70	58	11	REF	
≥6.70	14	21	3.77 (1.27-11.93)	0.017
CT 値比(膵実質/脊柱起立筋)・後期相				
<1.295	41	28	4.23 (1.20-18.11)	0.0237
≥1.295	31	4	REF	
MRI 信号強度・T1WI				
<1.268	55	12	REF	
≥1.268	16	19	2.80 (0.94-8.60)	0.0632
Disease				
PDAC	38	6	REF	
non-PDAC	34	26	1.36 (0.37-5.08)	0.6356
膵線維化面積率				
≥21	37	31	11.21 (1.89-214.99)	0.0052
<21	35	1	REF	

表2. Univariate Analysis of Risk Factors for CR-POPF.

考察：今回の検討で、CR-POPF は組織学的には線維化面積率と強い関係がみられた。また術前から評価できる因子として、画像から得られる「膵実質径/主膵管径(CT axial)」、「CT値比(膵実質/脊柱起立筋)・後期相」が証明された。これら因子を術前に検討することでCR-POPF ハイリスク群が抽出可能であり、術後にはドレーン排液アミラーゼ値、血液生化学的所見、術後の全身状態を合わせて判断することで、PD 術後ドレーン管理をより安全に効率化できると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等(計14件)

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計7件)

Terakawa H, Kitagawa H, Makino I, Hayashi H, Oyama K, Nakagawara H, et al. Location of the meso-pancreatoduodenum as a regional lymphatic basin for pancreatic head carcinoma. *Oncology letters*. 2017; 14(1): 397-403.

Miyashita, T., Miki, K., Kamigaki, T., Makino, I., Nakagawara, H., Tajima, H., Takamura, H., Kitagawa, H., Fushida, S., Ahmed, A. K., Duncan, M. D., Harmon, J. W. and Ohta, T. Low-dose gemcitabine induces major histocompatibility complex class I-related chain A/B expression and enhances an antitumor innate immune response in pancreatic cancer. *Clinical and experimental medicine*. 2017; 17(1): 19-31.

Komura, T., Takabatake, H., Harada, K., Yamato, M., Miyazawa, M., Yoshida, K., Honda, M., Wada, T., Kitagawa, H., Ohta, T., Kaneko, S. and Sakai, Y. Clinical features of cystatin A expression in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2017; 108(11): 2122-9.

Isaji, S., Mizuno, S., Windsor, J. A., Bassi, C., Fernandez-Del Castillo, C., Hackert, T., Hayasaki, A., Katz, M. H. G., Kim, S. W., Kishiwada, M., Kitagawa, H., Michalski, C. W. and Wolfgang, C. L. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology*. 2017; 18(1): 2-11.

Komura, T., Sakai, Y., Harada, K., Kawaguchi, K., Takabatake, H., Kitagawa,

H., Wada, T., Honda, M., Ohta, T., Nakanuma, Y. and Kaneko, S. Inflammatory features of pancreatic cancer highlighted by monocytes/macrophages and CD4+ T cells with clinical impact. *Cancer Sci*. 2015; 106(6): 672-86.

特集 膜と層を意識した消化器外科解剖。膵臓、脾臓の手術に必要な外科解剖(総論)。北川裕久、庄司泰弘、藤村隆、泉良平。消化器外科, 40: 822-830, 2017

特集「膵癌取り扱い規約第7版の解説と主な変更点」切除可能性分類について。北川裕久 日本膵臓学会雑誌, 31: 799-804, 2016

##### [学会発表](計7件)

「膵頭十二指腸切除後の膵液瘻発生高リスク群の予測因子としての膵線維化面積率」。北川裕久、牧野 勇、田島秀浩、宮下知治、太田哲生、井上 大、蒲田敏文。第34回日本胆膵病態・生理研究会(2017年6月)

「Plexus Pancreaticus Capitalis(いわゆる膵頭神経叢)の組織学的構造とその分布」。北川裕久、寺川裕史、牧野勇、田島秀浩、太田哲生、尾崎紀之。第48回日本膵臓学会大会(2017年7月)

膜の局所解剖からみた消化器外科手術の要点と盲点「膜の局所解剖からみた消化器癌手術の要点と盲点—膵臓について—」(教育セミナー2)。北川裕久。第72回日本消化器外科学会総会(2017年7月)

「膵癌後方進展委員会活動報告：通常型膵癌手術の診断・手術・標本の扱いと組織学的検索について、特にS、RP、PL(局所進展度因子)の解釈」。北川裕久。第44回日本膵切研究会(2017年8月)

Encouragement for Master of Anatomy of Fasciae for Refined Pancreaticoduodenectomy(教育セミナー3)。北川裕久。第71回日本消化器外科学会総会(2016年7月)

Histopathological review of resectability of pancreatic ductal adenocarcinoma comparing with CT images for correct decision. (International consensus 4) Hirohisa Kitagawa, Isamu Makino, Hidehiro Tajima, Hisatoshi Nakagawara, Hiroyuki Takamura, Hironori Hayashi, Tomoharu Miyashita, Tetsuo Ohta, Hiroko Ikeda and Toshifumi Gabata. 第47回日本膵臓学会大会 & 第20回国際膵臓学会(合同)(2016年8月)

Resectability of pancreatic cancer : new

JPS classification ( Satellite Symposium )  
Hirohisa Kitagawa. 第 47 回 日本膵臓学会  
大会 & 第 20 回国際膵臓学会 ( 合同 )( 2016  
年 8 月 )

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

北川 裕久 ( KITAGAWA, Hirohisa )

金沢大学 医学系 協力研究員

研究者番号 : 80272970

(2) 研究分担者

井上 大 ( INOUE, Dai )

金沢大学 附属病院 助教

研究者番号 : 00645129

牧野 勇 ( MAKINO Isamu )

金沢大学 医学系 助教

研究者番号 30543657