

|         |   |
|---------|---|
| 氏 名     | 富岡 淳  |
| (ふりがな)  | (とみおか あつし)  |
| 学位の種類   | 博士(医学)  |
| 学位授与番号  | 乙 第1210号  |
| 学位審査年月日 | 令和3年1月22日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当  |
| 学位論文題名  | Association between neoadjuvant<br>chemoradiotherapy and intractable serous ascites<br>after pancreaticoduodenectomy for pancreatic<br>cancer<br>(膵癌に対する膵頭十二指腸切除術後難治性漿液性<br>腹水と術前化学放射線療法との関連) |
| 論文審査委員  | (主) 教授 樋口 和秀<br>教授 田中 慶太郎<br>教授 福西 新弥   |

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《目 的》

難治性漿液性腹水(以下 IA)は膵癌に対する膵頭十二指腸切除術術後早期に発症する合併症である。術後早期より漿液性腹水貯留を生じるが、未だ抜本的な治療法が確立されていないため難治性となり、栄養不良と易感染性を生じ、生命を脅かす病態である。この病態と術前化学放射線療法(以下 NACRT)との関連はこれまで明確にされていない。本研究は膵癌に対する膵頭十二指腸切除術後早期に発症する IA のリスクファクターを NACRT も含めて解析し、得られた結果から本病態の発生機序を考察する事を目的とした。

#### 《対 象》

2012年4月から2020年3月の期間に、大阪医科大学附属病院 一般・消化器外科で膵癌に対して膵頭十二指腸切除術を施行した94例。

#### 《方 法》

IA発症群とコントロール群に分け、29の臨床学的指標、治療法を説明変数として単変量解析を行った。有意差をもって抽出された変数でさらに多変量解析を行った。

また、NACRTを施行され、かつ、IAを発症したNACRT+IA群、NACRTを施行され、IAを発症しなかったNACRT-IA群、術前化学療法（NAC）群、コントロール群に分け、それぞれの血清アルブミン値の平均値を術前から術後6ヶ月までグラフ化し、統計学的に解析した。NACRTを施行する前後での血清アルブミン値の変化を統計学的に解析した。IA発症群とコントロール群で2年全生存率と2年無病生存率をKaplan-Meier法を用いて解析した。

#### 《結 果》

本研究で定めた除外基準に該当した2例を除外した92例で解析を行った。IAを発症した8例（8.70%）をIA発症群とし、残る84例をコントロール群とした。多変量解析ではNACRT（オッズ比，27；95%信頼区間 1.87-394； $p = 0.016$ ）、手術直後の血清アルブミン値 $\leq 1.6$  g/dl（オッズ比，50；95%信頼区間 1.68-1516； $p = 0.024$ ）が独立したリスクファクターであった。NACRT群の中で単変量解析を行ったところ、手術直後の血清アルブミン値 $\leq 1.6$ g/dlが唯一のリスク因子であった。NACRT+IA群では手術直後以降の血清アルブミン値が他の群と比べて有意に低かった。NACRT後ではNACRT前と比較して血清アルブミン値が有意に低下した。2年全生存率はIA発症群25%、コントロール群56.4%、2年無病生存率はIA発症群0%、コントロール群42%であり、IA発症群はコントロール群と比較して予後が不良であった。

#### 《考 察》

本研究では、NACRT と手術直後の血清アルブミン値 $\leq 1.6\text{g/dl}$  が IA の独立したリスク因子であった。放射線治療にはリンパ管閉塞や創部治癒遅延、また、手術損傷により惹起される炎症反応を抑制するなどといった副作用がある事が知られている。また、膵癌の放射線治療では解剖学的に下肢から下腹部のリンパ管が集合する乳び槽周囲への照射となるため、同部位周囲のリンパ管閉塞は広範囲のリンパうっ滞をきたすものと考えられる。リンパのうっ滞は乳び腹水の原因となる事は古くから知られている。NACRT 後の膵癌に対する手術では、うっ滞したリンパ管に対する手術損傷により容易にリンパ瘻を起こしやすい状態になっており、通常では自然に閉鎖する様な損傷が閉鎖せず難治性となる。または、手術デバイスにより一度はシーリングされたリンパ管が、高い内圧のため後に破綻し、リンパ瘻となる事の報告もあり、本研究でも同様の機序も考えられる。以上から、難治性腹水の一つの原因として乳び瘻に代表される様なリンパ瘻が契機になっているものと考えられた。術直後の低アルブミン血症も漿液性の腹水発生の原因になると考えられる。膵頭十二指腸切除術後では、複数の消化管再建が行われているため、高度の栄養障害が発生する事が知られている。また、手術によるストレスから手術直後に十分な食事摂取ができない状態にある。これにより栄養状態がただちに向上する事は望めず、かつ、リンパ瘻と低アルブミン血症による腹水により、その後も低アルブミン血症は維持され、損傷されたリンパ管の治癒遅延にもつながり、腹水は持続的となり悪循環に陥る。この様にリンパ瘻と低アルブミン血症が相乗的に作用し、難治性漿液性腹水になるものと考えられた。

## 《結 論》

IA は術後リンパ瘻と低アルブミン血症によって引き起こされている可能性がある。現時点で放射線治療は膵癌治療において重要な役割を果たしている。放射線医学のさらなる進歩により、より選択的に腫瘍のみに照射される様な術前照射法が確立される事が期待される一方で、周術期には手術前からの積極的な栄養管理を試みる事が望まれる。

## 論文審査結果の要旨

膵癌に対する膵頭十二指腸切除術後早期に生じる漿液性腹水はまれな合併症であるが難治性である。申請者らによると他の消化器癌の術後では経験しないもので、膵癌に対する術後に特有のものと考えられるが、その病態についてはこれまで十分に検証されていない。多くのケースでは術後早期から発症し、明らかな再発が確認されていない状況で、致命的な経過をまねている。申請者らは重篤な臨床経過を問題視し、本病態のリスク因子を後方視的に解析した。さらに、本研究では特に術前化学放射線治療（NACRT）との関連にも着目して解析した。

92例を対象として検討を行ったところ、8例（8.70%）が難治性漿液性腹水群（IA発症群）に該当し、残る84例をコントロール群として解析を行った。多変量解析ではNACRTと手術直後の血清アルブミン値 $\leq 1.6$  g/dlが独立したリスクファクターであり、NACRTを施行した群のみを対象とした単変量解析では、手術直後の血清アルブミン値 $\leq 1.6$  g/dlのみがリスクファクターであった。申請者らはNACRT後に血清アルブミン値が低下する事を示し、かつ、IAを発症した群では術後長期にわたり低アルブミン血症が維持される事も示した。これにより、NACRTと低アルブミン血症が複雑に関与している可能性が示唆された。予後解析では、IA発症群が有意に予後不良であった。

以上の結果を踏まえ、申請者らは、難治性漿液性腹水の機序を文献的に考察している。申請者らは、放射線治療によるリンパ流障害や創傷治癒遅延、栄養障害状態において、術中のリンパ管損傷によるリンパ瘻をきっかけとした腹水、低アルブミン血症が起りやすく、自然治癒しにくい状況であるとした。また、低アルブミン血症を助長する他の原因としては大手術によるストレス、膵頭十二指腸切除術による消化管再建特有の食欲不振や吸収障害なども影響しており、悪循環に陥る事で難治性に至ると結論づけている。

今後の課題として申請者らは、いかにリスクを軽減させるかというところに注目し、放射線治療の進歩と栄養管理の重要性について言及している。

本研究は、希少性が高く、かつ、患者の生命予後にも重大な影響を与える病態についての解析であり、術前術後を含めた膵癌治療をトータルで考える上で、重要な知見を提供している。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Annals of Surgical Oncology 2020 Nov

doi: 10.1245/s10434-020-09401-w. 〈オンライン掲載〉