

博士學位論文

膵頭十二指腸切除後膵液瘻に対する予測因子と
しての内臓脂肪量測定の有用性

近畿大学大学院
医学研究科医学系専攻
荒木麻利子

同意書

平成 25 年 12 月 14 日

近畿大学大学院
医学研究科長 殿

共著者	松本 正寿	共著者	中野 三幸
共著者	石川 原	共著者	亀井 敬子
共著者	中長 守也	共著者	村上 卓道
共著者	竹山 宜典	共著者	
共著者		共著者	

論文題目

膝頭十二指腸切除後膝液瘻に対する予測因子としての
内臓脂肪量測定の有用性

下記の学位論文提出者が、標記論文を貴学医学博士の学位論文（主論文）
として使用することに同意いたします。

また、標記論文を再び学位論文として使用しないことを誓約いたします。

記

- 学位論文提出者氏名 荒木 麻利子
- 専攻分野 医学研究科 医学系 臓器病態制御外科学 I

博士學位論文

膵頭十二指腸切除後膵液瘻に対する予測因子と
しての内臓脂肪量測定の有用性

平成 25 年 12 月

近畿大学大学院医学研究科
医学系専攻(指導:奥野清隆 教授)

荒 木 麻 利 子

膵頭十二指腸切除後膵液瘻に対する 予測因子としての内臓脂肪量測定の有用性

¹近畿大学医学部 外科学教室 肝胆膵部門

²近畿大学医学部 放射線医学教室 放射線診断学部門

荒木麻利子¹, 松本正孝¹, 中多靖幸¹, 亀井敬子¹,

石川 原¹, 中居卓也¹, 村上卓道², 竹山宜典¹

(指導: 奥野 清隆 教授)

Visceral Fat Area as a Predictive marker of Pcreatic Fistula after pancreaticoduodenectomy

Mariko Araki¹, Masataka Matsumoto¹, Yasuyuki Nakata¹, Keiko Kamei¹,

Hajime Ishikawa¹, Takuya Nakai¹, Takamichi Murakami², Yoshifumi Takeyama¹

¹Department of Surgery, Kinki University Faculty of Medicine

²Department of Radiology, Kinki University Faculty of Medicine

(Director : Prof. Kiyotaka Okuno)

抄 録

膵頭十二指腸切除術は、消化器外科手術の中でも侵襲が大きく、比較的高率に合併症の発生が認められる。中でも術後膵液瘻は膵頭十二指腸切除術の10-30%に発生するとされ、時に致死経過をたどり、未だ克服し得ない合併症である。一般に、腹部手術における合併症発生のリスク因子として肥満が知られており、その指標として主にBody Mass Index (BMI) が用いられている。しかし、肥満の中でもメタボリック症候群と言われる内臓脂肪過多の評価は不明である。本研究では、膵頭十二指腸切除術症例における膵液瘻の発生と術前の内臓脂肪量を含めた代謝栄養状態や周術期の臨床データなどの関連を検討した。その結果、内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area; VFA) 104cm² 以上をカットオフ値と定めると、感度0.857、特異度0.784で術後の膵液瘻合併が予測可能であった。内臓脂肪面積が膵頭十二指腸切除術後膵液瘻の術前予測因子として有用であることが示された。内臓脂肪過多が膵液瘻を引き起こす機序に関しては現時点では不明であり、今後の検討課題と考えられる。

Keywords : 膵頭十二指腸切除、膵液瘻、内臓脂肪、メタボリック症候群

緒 言

1898年に初めて膵頭切除が Coldivilla により施行され¹、1935年に Whipple ら²が2期的な膵頭十二指腸切除術 (Pancreaticoduodenectomy; PD) に成功して以来、膵頭部領域の疾患に対してPDは広く行われるようになってきた。1940年代に入り Whipple³、Child⁴、Cattell⁵らにより様々な再建方法が考案され現行の原型が完成されたが、その後も今日に至るまで機能温存や根治性を踏まえた術式が模索されている。

PDにおける重篤な合併症として膵液瘻 (Pancreatic fistula; PF) があり、時に腹腔内膿瘍や仮性動脈瘤形成から腹腔内出血に至り致命的合併症となりうる。種々の消化管再建法や術後管理など、その予防や早期発見に対する様々な試みがなされているものの⁶⁻¹²、未だ克服し得ない合併症であり、その制御がPDの成否の最大の要因とも言える。一般に、PFの危険因子として膵実質の硬度 (soft pancreas/hard pancreas) や膵管径が、また予測因子として術後ドレーン排液中アミラーゼ値が用いられることが多いが、定まった見解は得られていない¹³⁻²⁴。

近年、食生活の変化や運動不足に伴い肥満症例に対して手術を行う機会が増加している。以前より、腹部外科手術において周術期合併症と肥満症との関連が指摘されており²⁵⁻³¹、膵切除術においても同様の報告が数件認められる³²⁻³⁶。しかし、その大半が欧米からの報告であり、主にその指標としてBMI (Body Mass Index) が用いられている。我々アジア人においてはBMI ≥ 30 の超肥満者は限られており、本邦で実際の臨床で対象となる症例とはやや解離があり参考とし難い可能性も否定できない。また、肥満にはメタボリック症候群に定義されるような内臓脂肪型のタイプと、一般に女性に多いとされる皮下脂肪型のタイプとがあり、メタボリック症候群は糖尿病や動脈硬化性疾患の危険性を高め本邦でもその予防や治療に力が注がれている。厚生労働省の定めたメタボリック症候群の診断基準には内臓脂肪面積 (Visceral Fat Area; VFA) $\geq 100\text{cm}^2$ に相当するものとしてウエスト周囲径 (男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$) が必須項目となっている。今回、我々はPD後膵液瘻の術前予測因子としての肥満の影響を、特に内臓脂肪に着目して、周術期の臨床データとともに検討を行った。

対象と方法

対象は、2011年7月から2013年2月の期間に近畿大学医学部附属病院外科・肝胆膵部門でPDを施行した44症例である。

肥満の評価は①体重、②BMI、CT検査での臍の高さにおける③皮下脂肪面積 (subcutaneous fat area : SFA)、④内臓脂肪面積 (visceral fat area : VFA) を使用した。CTにおける脂肪面積の計測はAZE株式会社のAZE VirtualPlace WSシリーズ、体積測定ソフトウェアを用い測定した。CTは術前検査 (術前1ヶ月以内) として撮影された画像を使用した。BMIは手術目的に外科入院1ヶ月前以内の測定値を元に計算した。PFの定義は2005年に発表されたInternational Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) の定義³⁷、[Table 1] に従った。本検討では、臨床上問題となるgradeBおよびCをPF発生群と定義した。

周術期のデータを収集し、PFと肥満についての患者背景、手術時間、出血量、輸血量について検討し、PFに対する肥満の影響について検討した。

検討症例における膵切除後の再建方法は膵胃吻合陥入法が30例、膵空腸粘膜吻合法が14例であった。

膵硬度については術中所見での術者の判断に基づいて判定した。

解析数値は、平均値±標準偏差で示した。統計学的解析は、2群間の平均値の差には Mann-Whitney（両側）検定、頻度の差には χ^2 検定を用いた。多変量解析はロジスティック回帰分析（変数減少ステップワイズ法）を用いた。p<0.05を有意差有りと判定した。肥満の各指標の膵液瘻予測に対する有用性の検討は受信者動作特性曲線（receiver operator characteristic curve：ROC 曲線）を用いて、ROC 曲線下の面積（Area under the curve：AUC）を計測することにより至適カットオフ値を決定した。統計解析ソフトは、SPSS II（SPSS Inc、Chicago, IL）を用いた。

Table 1. Definition of POPF from ISGPF (International Study Group of Pancreas).

Grade	A	B	C
Clinical condition	Well	Often well	Ill appearing/bad
Specific treatment*	No	Yes/No	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative/Positive	Positive
Persistent drainage(after 3weeks)**	No	Usually Yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	Possibly yes
Signs of infection	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/No	Yes/No

US, ultrasonography; CT, computed tomography scan; POPF, postoperative pancreatic fistula.

*Partial (peripheral) or total parenteral nutrition, antibiotics, enteral nutrition, somatostatin analogue and/or minimal invasive drainage.

**with or without a drain in situ.

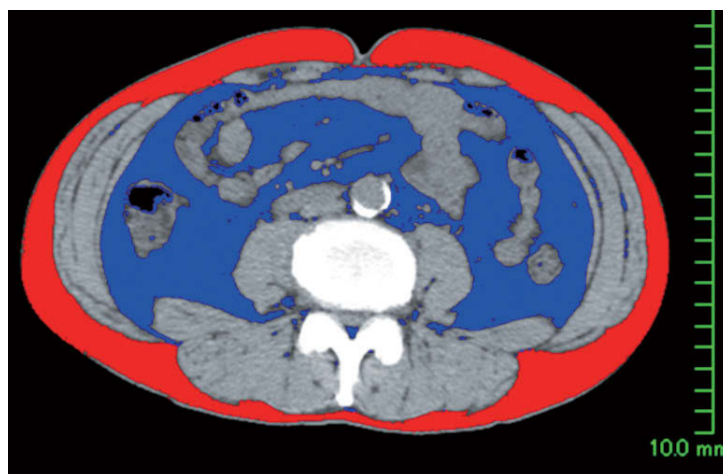


Figure 1. 体脂肪面積の測定法

臍レベルの単純 CT 画像において体脂肪測定ソフトを用いて、①内臓脂肪面積 cm^2 (Visceral Fat Area：VFA)、②皮下脂肪面積 cm^2 (Subcutaneous Fat Area：SFA)、③全体脂肪面積 cm^2 (Total Fat Area：TFA)、④内臓脂肪割合 % (VFA/TFA×100) の計測を行った。図の様に、内臓脂肪領域を青線で、皮下脂肪領域を赤線でトレースし、そのトレース内の面積を測定した。

上記例では、① VFA：118 cm^2 、② SVA：84 cm^2 、③ TFA：202 cm^2 、④内臓脂肪割合：58.5%

結 果

1. 対象症例の背景 (Table 2.)

44 症例 (男性 22 例、女性 22 例) に対して PD を施行し、平均年齢は 66.6 ± 10.1 歳であった。疾患背景は、膵癌が 43%、IPMN 及び IPMC が 16%、胆管癌や乳頭部癌などその他の症例が 41% であった。Neoadjuvant therapy として化学療法 (ゲムシタビン) が 2 例に、放射線療法 (計 50Gy) が 1 例に施行された。術前の代謝栄養状態及び肥満の評価として、BMI、血清アルブミン、血清総コレステロール、血清トリグリセリド、リンパ球数、糖尿病の有無、HbA1c (NGSP)、VFA などを測定した。採血条件は、術前 1 ヶ月以内の空腹時採血を基本とした。また、糖尿病に関しては HbA1c 値に関わらず術前 3 ヶ以内に内服及びインスリンによる治療歴のある症例を糖尿病有りとした。PF 発生群は 8 例、対照群は 36 例で、PF は全体の 18% に認められ一般に報告されている頻度と相応の結果であった。PF 発生群 8 例のうち 7 例が男性であり有意差を認めた。両群を比較すると、年齢、疾患背景に差はなく、血清トリグリセリド値、VFA、VFR (visceral fat ratio) が有意に高値であった。また、術前化学療法を行った 2 症例ともに PF 発生を認めた。

Table 2. Patients characteristics and preoperative data according to PF (grade B+C).

Parameter	Overall N=44	PF(+) N=8(18%)	PF(-) N=36(82%)	P value
-Patients characteristics -				
Age	66.6 ± 10.1	65.7 ± 9.2	66.8 ± 10.4	0.867
Gender				
male	22(50%)	7(68%)	15(32%)	0.046
female	22(50%)	1(5%)	21(95%)	
Diagnosis				
Pancreatic Adenocarcinoma	19(43%)	5(62.5%)	14(39%)	0.660
IPMN/C	7(16%)	1(12.5%)	6(17%)	
Others	18(41%)	2(25%)	16(44%)	
Neoadjuvant therapy				
Chemotherapy (+)/(-)	2(5%)/42(95%)	2(25%)/6(75%)	0(0%)/36(100%)	0.030
radiation (+)/(-)	1(2%)/43(98%)	1(13%)/7(87%)	0(0%)/36(100%)	0.182
-Preoperative condition-				
BMI	22.5 ± 3.0	24.1 ± 4.2	22.1 ± 2.7	0.235
Serum Albumin (g/ml)	4.0 ± 0.7	4.2 ± 0.5	4.0 ± 0.7	0.604
Serum Total cholesterol (mg/dl)	210 ± 42	215 ± 49	210 ± 42	0.915
Serum Triglyceride (mg/dl)	148 ± 82	210 ± 85	134 ± 75	0.006
Number of lymphocytes	1992 ± 834	2114 ± 994	1965 ± 808	0.584
HbA1c (%)	6.4 ± 1.1	6.8 ± 0.7	6.4 ± 1.2	0.316
Diabetes Mellitus (+)/(-)	10(23%)/34(77%)	3(38%)/5(62%)	7(19%)/29(81%)	0.355
SFA (cm ²)	135 ± 62	134 ± 42	132 ± 63	0.927
VFA (cm ²)	97 ± 44	134 ± 42	89 ± 41	0.013
VFR (%)	43.0 ± 12.7	51.6 ± 8.9	41.0 ± 12.7	0.045

BMI, body mass index; IPMN/C, intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma; SFA, subcutaneous fat area; VFA, visceral fat area; VFR, visceral fat ratio; PF, pancreatic fistula

2. 術中因子と術後経過 (Table 3.)

平均手術時間は 375 ± 89 min、出血量は 1543 ± 2542 ml で、PF 発生群では有意に手術時間の延長 (466 ± 141 min ; $p=0.016$)、出血量 (3689 ± 5641 ml ; $p=0.010$) の増加を認めた。膵管の再建方法 (Table 3 : 膵腸吻合 : Pancreaticojejunostomy、膵胃吻合 : Pancareaticogastrostomy) やステントの留置 (Table 3 : 留置なし : None、内瘻 : Internal drainage) など手術手技による PF 発生の差はなく、膵管径や膵硬度などの膵臓の状態からも差は認めなかった。術後経過においては、PF 発生群では必然的にドレーン留置期間及び入院期間の延長がみられ、術後 3 日目と 5 日目の血清 CRP、また術後 1 日目と 3 日目のドレーン排液中アミラーゼ値が有意に上昇していた。

Table 3. Intraoperative and Postoperative data according to PF (grade B+C).

Parameter	Overall N=44	PF(+) N=8(18%)	PF(-) N=36(82%)	P value
-Operative parameters-				
Operative time (min)	375 ± 89	466 ± 141	355 ± 58	0.016
Blood loss (ml)	1543 ± 2542	3689 ± 5641	1066 ± 533	0.010
Blood transfusion (ml)	758 ± 2245	2411 ± 5100	390 ± 473	0.112
Diameter of pancreatic duct (mm)	3.6 ± 1.7	3.5 ± 1.4	3.7 ± 1.9	0.927
Pancreatic texture				
Soft	30(68%)	7(88%)	23(77%)	0.402
Hard	14(32%)	1(12%)	13(33%)	
Anastomosis				
Pancreaticojejunostomy	14(32%)	3(38%)	11(31%)	0.695
Pancareaticogastrostomy	30(68%)	5(62%)	25(69%)	
Stent				
None	11(25%)	1(12%)	10(28%)	0.656
Internal drainage(lost stent)	33(75%)	7(88%)	26(72%)	
-Postoperative course-				
Drain removal (POD)	14.8 ± 4.3	56.3 ± 54.5	6.75 ± 5.4	<0.001
Postoperative length of stay (days)	27.5 ± 28.3	62.9 ± 18.8	20.6 ± 15.4	<0.001
POD1-serum CRP (mg/dl)	9.9 ± 2.9	10.6 ± 4.9	9.7 ± 2.3	0.301
POD3-serum CRP (mg/dl)	13.5 ± 7.6	20.2 ± 10.1	12.1 ± 6.2	0.024
POD5-serum CRP (mg/dl)	7.6 ± 7.9	16.2 ± 11.6	5.7 ± 5.5	0.005
POD1-drian Amylase (IU/L)	4842 ± 8534	23428 ± 4	2364 ± 5226	0.025
POD3-drain Amylase (IU/L)	807 ± 1164	1730 ± 1889	602 ± 844	0.014
POD5-drain Amylase (IU/L)	370 ± 852	965 ± 1623	221 ± 496	0.838

POD, post operative day; CRP, C-reactive protein; PF, pancreatic fistula

3. PDにおける肥満の影響 (Table 4.)

上記より、今回の検討ではPF発生の術前予測因子としてVFAと血清トリグリセリド値が有用である可能性が示された。それらは同一のメタボリック症候群の病態を反映している可能性が考えられ、BMIでは評価し得ない内臓脂肪型肥満の影響を推察する結果であった。しかし高齢者や男性では、BMIが低値でも内臓脂肪型肥満がマスクされている可能性がある。VFAの測定は術前のroutineで行うCTにて可能であり、余剰

Table 4. Relationship between VFA and Perioperative data of PD.

Parameter	Overall N=44	VFA (cm ²)		P value
		<104 N=24(55%)	≥104 N=20(45%)	
-Patients characteristics-				
Age	66.6±10.1	66.9±11.8	66.3±7.9	0.628
Gender male/female	22(50%)/22(50%)	9(37%)/15(63%)	13(65%)/7(35%)	0.129
-Preoperative condition-				
BMI	22.5±3.0	21.5±2.5	23.7±3.3	0.025
Serum Albumin (g/ml)	4.0±0.7	4.0±0.7	4.0±0.7	0.878
Serum Total cholesterol (mg/dl)	210±42	207±42	215±44	0.646
Serum Triglyceride (mg/dl)	148±82	114±46	189±96	0.004
Number of lymphocytes	1992±834	1904±877	2097±787	0.300
HbA1c (%)	6.4±1.1	6.2±1.1	6.7±1.1	0.173
Diabetes Mellitus (+)/(-)	10(23%)/34(77%)	3(38%)/5(62%)	7(19%)/29(81%)	0.355
-Operative parameters-				
Operative time (min)	375±89	350±50	406±113	0.090
Blood loss (ml)	1543±2542	1005±405	2188±3690	0.094
Blood transfusion (ml)	758±2245	310±364	1295±3269	0.104
Pancreatic texture Soft/Hard	30(68%)/14(32%)	19(78%)/5(21%)	11(55%)/9(45%)	0.112
-Postoperative course-				
Drain removal (POD)	14.8±4.3	8.1±7.8	23.2±40.4	0.260
Postoperative length of stay (days)	27.5±28.3	21.5±2.5	23.7±3.3	0.158
POD1-serum CRP (mg/dl)	9.9±2.9	9.6±2.5	10.2±3.3	0.480
POD3-serum CRP (mg/dl)	13.5±7.6	10.6±5.2	17.0±8.6	0.021
POD5-serum CRP (mg/dl)	7.6±7.9	5.0±5.1	10.8±9.6	0.031
POD1-drain Amylase (IU/L)	4842±8534	1105±891	10180±11684	0.380
POD3-drain Amylase (IU/L)	807±1164	542±626	1124±1548	0.358
POD5-drain Amylase (IU/L)	370±852	266±589	502±1121	0.805
PF (grade B + C) (+)/(-)	8(18%)/36(82%)	1(4%)/23(96%)	7(35%)/13(65%)	0.015
Intra-abdominal infection (+)/(-)	15(35%)/29(65%)	4(17%)/20(83%)	11(55%)/9(45%)	0.011
Respiratory infection (+)/(-)	4(9%)/40(91%)	2(8%)/22(92%)	2(10%)/18(90%)	1.000
DGE (+)/(-)	4(9%)/40(91%)	2(8%)/22(92%)	2(10%)/18(90%)	1.000
Total Morbidity (+)/(-)	23(52%)/21(48%)	10(42%)/14(58%)	13(65%)/7(35%)	0.143

BMI, body mass index; SFA, subcutaneous fat area; VFA, visceral fat area; PF, pancreatic fistula; POD, post operative day; CRP, C-reactive protein; DGE, delayed gastric emptying

な侵襲もなく比較的簡便に測定でき、肥満の病態を評価するのに有力な指標となり得ると考えられた。そこで、VFAにおいてROC曲線を作成し (Figure 2)、カットオフ値を求め、PDとの関連を検討した。高VFA群 (カットオフ値 104cm^2 以上) において、術前の血清トリグリセリド高値、術後3日目と5日目の血清CRPが高値であり、術後経過として腹腔内感染 ($p=0.011$) とPF発生率 ($p=0.015$) (Figure 3) の上昇が認められた。高VFA群と対象群で、手術時間など術中因子には差は認められなかった。

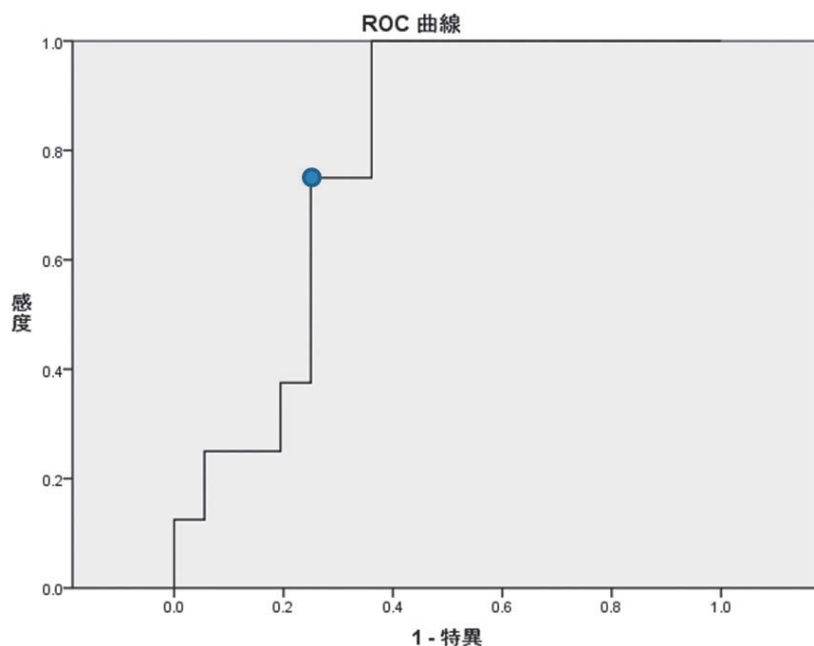


Figure 2. PF合併におけるVFAのROC曲線
 AUC : 0.785、 $p < 0.013$ 、95% CI : 0.648-0.922
 カットオフ値 : 104cm^2 (感度 : 0.750、1-特異度 : 0.361)

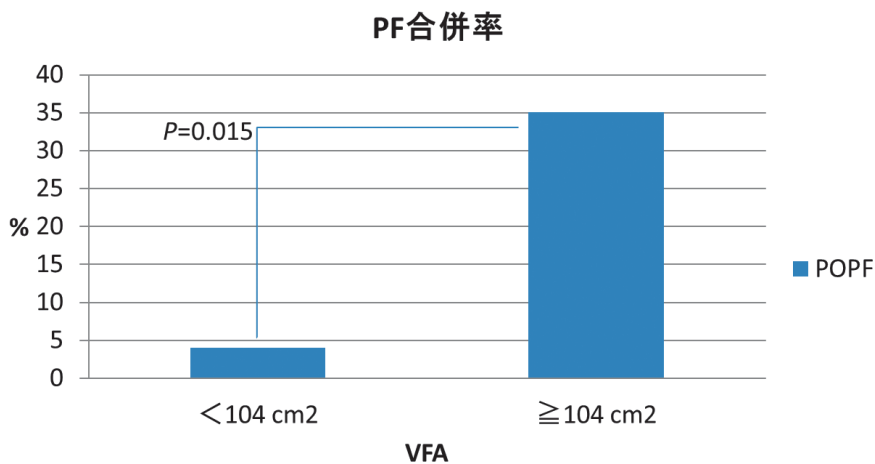


Figure 3. VFAカットオフ値によるPF合併率
 $VFA \geq 104\text{cm}^2$ の症例では、 104cm^2 未満の症例に比べて有意にPFの合併が多く認められた。

考 察

今回の検討では、肥満がPD術後のPF発生に及ぼす影響を検討した。その結果、術前の腹部CT検査における内臓脂肪量の過剰が、PD術後PF発生とよく相関し、術前内臓脂肪量がPD術後の最大の合併症であるPFの術前予測因子となり得ることを確認した。

今回の解析は、自験例44例を対象としたが、その男女比は1:1で年齢や対象疾患も全国集計と比較して大きな偏りはなく、また、ISGPF GradeB、Cの膵液瘻の発生頻度も18%で諸家の報告と同レベルであり、妥当な解析対象であると考えられる。

今回の検討で、術前のパラメーターでPF発生に有意に寄与していたのは、性別（男性）、血清トリグリセリド、VFA、VFRであり、一般的な栄養指標であるBMI、血清アルブミン、血清総コレステロール、リンパ球数、SFAにはPF発生の有無で有意差を認めなかった。

Table 5. に示すように女性に比べ男性では有意にVFRの上昇を認め、性別が有意な因子となっていることは、女性では一般に皮下脂肪型肥満が多いのに対して、男性では内臓脂肪型肥満が多いいわゆるメタボリック症候群が多いことを反映した結果であると考えられる。

Table 5. Distribution of body fat according to sex.

Parameter	Overall N=44	Male N=22(50%)	Female N=22(50%)	P value
SFA (cm ²)	135±62	104±48	161±61	0.001
VFA (cm ²)	97±44	108±47	87±40	0.115
VFR (%)	43.0±12.7	50.8±8.8	35.1±11.1	0.001

SFA, subcutaneous fat area; VFA, visceral fat area; VFR, visceral fat ratio

今回の検討では、BMIには有意差はなかったが、これまでの検討では腹部外科手術後の合併症の発生にBMIが予測因子となることとの報告が多くなされている。すなわち、Fujiiら³⁸や、Smithら³⁹、Oliveiraら⁴⁰、Gervazら⁴¹を含めた多くの研究者により、BMIは術後合併症予測因子として報告されている。ただしその多くは、結腸切除を対象としたものであり、さらに最近の報告の多くが鏡視下手術を対象としている。結腸手術などの下腹部の手術では、内臓脂肪というよりは、厚い皮下脂肪が操作の妨げになることが考えられる。

一方、膵手術の術後合併症と術前BMIの相関に関しては、支持する報告と支持しない報告に分かれている。Balantineら⁴²は、BMIで評価した術前肥満はPFを含めた術後合併症発生に寄与しないと報告している。また、Shimizuら⁴³も、同様の結果を報告している。しかし、Williamsら³²は、BMIの増加が、単なる手術創の感染ではなく、腹腔内の重篤な合併症発生と相関し、それは手術時間と出血量の増加によるものと考察している。

膵手術における内臓脂肪の意義に関しても、最近、複数の報告がなされているが、その結果は一定していない。上述したShimizuらの報告では、BMI同様、VFAもPFとの相関はなく、ただ術後肺合併症発生と相関したという。しかし、本研究と同様に、VFAがPFと相関したという報告も見られ、Parkら⁴⁴はVFA 100cm²をカットオフ値として有意な相関がみられたと報告している。ただし、彼らの報告ではBMIにも

VFA よりも弱いが一定の相関がみられたという。さらに、Tranchart ら⁴⁵ は、VFA 84cm^2 をカットオフ値とすると、術前から PF が予測可能であり、多変量解析では唯一の独立した指標であると述べている。彼らの解析では、VFA が臍の脂肪浸潤と相関することから、PF がいわゆる脂肪臍に消化管を吻合することによって惹起されると考察している。今回の検討では、臍の脂肪浸潤については検討していないが、術前血清トリグリセリドも、PF 発生と相関しており、臍への脂肪浸潤が PF 発生に関与する可能性は考えられる。しかし、この報告では臍の脂肪浸潤を単純 CT 上の放射線透過度のみで判定しているが、臍の脂肪含有量を測定する方法はいまだ確立しておらず、今後確実な判定方法の開発が必要であろう。

一方、手術因子に関しては、手術時間と出血量に有意差を認めしたが、これらは VFA とは相関せず、VFA はそれらとは独立した PF を惹起する因子と考えられた。また、臍管径や臍の硬度など、一般的に PF と関係するとこれまでに報告されている因子では有意差を認めなかった。これは、多くの報告が臍空腸吻合ないし臍管空腸吻合での再建症例を対象としているのに対して、今回の対象症例は多くが臍胃嵌入吻合法であり、この吻合では PF の発生機序が異なっており、臍の線維化は PF に関与が少なかった可能性が考えられる。いずれにせよ、臍の硬度はあくまでも術中の外科医の主観的評価であり、客観性に乏しくかつ術前には予測困難であることから、臨床的価値は決して高くない。それに対して、VFA は、客観的でしかも術前評価が可能であり、臨床上より有効な指標であろう。

次に、内臓脂肪量増加が PD 後の PF を発生させる機序について考察する。上述したように、臍への脂肪浸潤が残臍と消化管との吻合に影響する可能性も否定できない。しかし、それに加えて、炎症反応が修飾される可能性も考慮すべきである。今回の我々の VFA のカットオフ値 104cm^2 は、内臓脂肪型肥満の定義である $VFA \geq 100\text{cm}^2$ とほぼ一致した結果であり、いわゆるメタボリック症候群が惹起されていると考えるべきである。内臓脂肪型肥満では脂肪細胞とマクロファージの相互作用により常に慢性炎症反応が励起されていると考えられているが⁴⁶⁻⁴⁸、我々の今回の検討では、PF が顕性化する術後 3 日目における CRP が PF 群で有意に高値を示しており、さらに高 VFA 群でも有意に上昇していた。CRP 誘導に 24 時間以上先行して、インターロイキン反応が惹起されていることを考慮すると、VFA 過多はマクロファージ反応をはじめとする局所の炎症反応を促進して、吻合部の治癒過程に影響した可能性がある。今後、ドレーン排液中の炎症マーカーなどの測定を行って、詳細な解析を行う予定である。

最後に、今回の解析では、VFA とともに術前血清トリグリセリド値が、PF 予測因子として有用である可能性が示された。しかし、血清トリグリセリドはコレステロールとは異なり、測定前の食事に大きく影響を受ける指標である。これを、PF 予測指標として良いかは、その測定条件などの詳細な検討が必要であると考えている。

参考文献

1. Howard JM. (1999). Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World journal of surgery* 23: 901-906
2. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. (1935). TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Annals of surgery* 102: 763-779
3. Whipple AO. (1945). Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma: A Five-Year Follow-Up. *Annals of surgery* 121: 847-852
4. Child CG. (1944). Pancreaticojejunostomy and Other Problems Associated With the Surgical Management of Carcinoma Involving the Head of the Pancreas: Report of Five Additional Cases of Radical Pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery* 119: 845-855
5. Cattell RB. (1948). A technic for pancreatoduodenal resection. *The Surgical clinics of North America* 28: 761-775
6. Nguyen J-H. (2008). Distinguishing between parenchymal and anastomotic leakage at duct-to-mucosa pancreatic reconstruction in pancreaticoduodenectomy. *World Journal of Gastroenterology* 14: 6648
7. Bassi C, et al. (2010). Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Annals of surgery* 252: 207-214
8. Lee SE, Ahn YJ, Jang JY, Kim SW. (2009). Prospective randomized pilot trial comparing closed suction drainage and gravity drainage of the pancreatic duct in pancreaticojejunostomy. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 16: 837-843
9. Kent TS, Callery MP, Vollmer CM, Jr. (2010). The bridge stent technique for salvage of pancreaticojejunal anastomotic dehiscence. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 12: 577-582
10. 相本隆幸、内田英二. (2009). 膵頭十二指腸切除術と術後膵液瘻：膵液瘻の完全克服をめざして. *日本医科大学医学会雑誌* 5: 193-201
11. Kawai M, et al. (2006). Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Annals of surgery* 244: 1-7
12. 大井田尚継ら. (2008). 膵頭十二指腸切除の膵胃吻合における膵液の持続吸引下完全ドレナージの経験：soft pancreas症例に対して. *日本外科系連合学会誌* 33(5): 729-732
13. Fuks D, et al. (2009). Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *American journal of surgery* 197: 702-709
14. Ansorge C, et al. (2012). Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy. *The British journal of surgery* 99: 1076-1082

15. Molinari E, et al. (2007). Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Annals of surgery* 246: 281-287
16. Murakami Y, et al. (2008). A soft pancreatic remnant is associated with increased drain fluid pancreatic amylase and serum CRP levels following pancreatoduodenectomy. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 12: 51-56
17. Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. (2003). Does drainage fluid amylase reflect pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy? *World journal of surgery* 27: 606-610
18. Moskovic DJ, et al. (2010). Drain data to predict clinically relevant pancreatic fistula. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 12: 472-481
19. Kong J, Gananadha S, Hugh TJ, Samra JS. (2008). Pancreatoduodenectomy: role of drain fluid analysis in the management of pancreatic fistula. *ANZ journal of surgery* 78: 240-244
20. Okano K, et al. (2011). Persisting ratio of total amylase output in drain fluid can predict postoperative clinical pancreatic fistula. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*
21. Kawai M, et al. (2011). Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 18: 601-608
22. Sutcliffe RP, et al. (2012). Utility of drain fluid amylase measurement on the first postoperative day after pancreaticoduodenectomy. *World journal of surgery* 36: 879-883
23. 信岡大輔ら. (2010). 膵頭十二指腸切除術後の膵液瘻に対するドレーン排液中のアミラーゼ濃度と排液量に関する検討. *日本消化器外科学会雑誌* 43(4): 351-358
24. Tsujie M, et al. (2012). Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy - patients with low drain amylase level on postoperative day 1 are safe from developing pancreatic fistula. *Hepato-gastroenterology* 59: 2657-2660
25. Bardou M, Barkun AN, Martel M. (2013). Obesity and colorectal cancer. *Gut* 62: 933-947
26. Kartheuser AH, et al. (2013). Waist circumference and waist/hip ratio are better predictive risk factors for mortality and morbidity after colorectal surgery than body mass index and body surface area. *Annals of surgery* 258: 722-730
27. Yanquez FJ, Clements JM, Grauf D, Merchant AM. (2013). Synergistic effect of age and body mass index on mortality and morbidity in general surgery. *Journal of Surgical Research* 184: 89-100
28. Bhayani NH, et al. (2012). Effect of metabolic syndrome on perioperative outcomes after liver surgery: A National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) analysis. *Surgery* 152: 218-226

29. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. (2013). Obesity, outcomes and quality of care: body mass index increases the risk of wound-related complications in colon cancer surgery. *The American Journal of Surgery*
30. Khavanin N, et al. (2013). The influence of BMI on perioperative morbidity following abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 208: 449 e441-446
31. Svatek RS, et al. (2010). Age and Body Mass Index Are Independent Risk Factors for the Development of Postoperative Paralytic Ileus After Radical Cystectomy. *Urology* 76: 1419-1424
32. Williams TK, et al. (2009). Impact of Obesity on Perioperative Morbidity and Mortality after Pancreaticoduodenectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 208: 210-217
33. Muscari F, et al. (2006). Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery* 139: 591-598
34. Ho Kyoung Hwang¹ JSP, Chan-il Park², Jae Keun Kim¹, Dong Sup Yoon¹, Departments of ¹Surgery and ²Pathology YUCoM, Seoul SK. (2011). The Impact of Body Mass Index on Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy in Asian Patients on the Basis of Asia-Pacific Perspective of Body Mass Index. *JOP. J Pancreas (Online)* 2011 Nov 10; 12(6): 586-592.
35. Roger Noun¹ ER, Claude Ghorra², Thierry Yazbeck¹, Cyril Tohme¹., Bassam Abboud¹ SN, Viviane Chalhoub³, Eliane Ayoub³, Patricia Yazbeck³, Departments of ¹Digestive Surgery P, and ³Anesthesiology., Hôtel-Dieu de France Hospital. Beirut L. (2008). The Impact of Obesity on Surgical Outcome after Pancreaticoduodenectomy. *JOP. J Pancreas (Online)* 2008; 9(4): 468-476.
36. Gaujoux S, et al. (2010). Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 148: 15-23
37. Bassi C, et al. (2005). Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 138: 8-13
38. Fujii T, et al. (2010). Thickness of subcutaneous fat as a strong risk factor for wound infections in elective colorectal surgery: impact of prediction using preoperative CT. *Digestive surgery* 27: 331-335
39. Smith RL, et al. (2004). Wound infection after elective colorectal resection. *Annals of surgery* 239: 599-605; discussion 605-597
40. de Oliveira AC, Ciosak SI, Ferraz EM, Grinbaum RS. (2006). Surgical site infection in patients submitted to digestive surgery: risk prediction and the NNIS risk index. *American journal of infection control* 34: 201-207
41. Gervaz P, et al. (2012). Scoring system to predict the risk of surgical-site infection after colorectal resection. *The British journal of surgery* 99: 589-595
42. Balentine CJ, et al. (2011). Obesity Does Not Increase Complications Following Pancreatic Surgery. *Journal of Surgical Research* 170: 220-225

43. Shimizu A, et al. (2011). Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 15: 1401-1410
44. Park CM, et al. (2012). The effect of visceral fat mass on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of investigative surgery: the official journal of the Academy of Surgical Research* 25: 169-173
45. Tranchart H, et al. (2012). Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery* 256: 139-145
46. Tsuruya D, et al. (2011). Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Japanese subjects. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 50: 2767-2773
47. Nishimura S, Nagasaki M, Sugita J. (2012). 【Hematopoietic and Mesenchymal Stem Cells】 Adipose tissue remodeling associated with chronic inflammation and abnormal local immunity in obesity visualized by in vivo molecular imaging method. *Inflammation and Regeneration* 32: 165-170
48. 服部恵, 安藤富, 下方浩. (2009). 肥満と高感度C反応性蛋白 (hs-CRP) 地域住民における性・年代別の解析. *日本末病システム学会雑誌* 14: 293-295

