

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08655

研究課題名(和文) 膵頭十二指腸切除術前運動療法の分子生物学的効果機序解明による新規周術期管理の提唱

研究課題名(英文) Elucidation of molecular biological effect of prehabilitation for pancreaticoduodenectomy

研究代表者

川井 学 (Kawai, Manabu)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40398459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：運動療法によってアディポネクチンは有意に減少した(運動前 $11.2 \pm 5.0 \mu\text{g/ml}$ 、運動後 $9.5 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $P=0.003$)が、運動療法前後でのアディポネクチンの変化と術後合併症の発生に関連性はなかった。運動前アディポネクチン値は術後合併症なし； $12.1 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ 、術後合併症あり； $9.2 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ であり、術後合併症を認めた患者の運動前アディポネクチン値は有意に低値($P=0.034$)であった。しかし、運動後のアディポネクチン値と合併症発生に関連は認めなかった。膵頭十二指腸切除術後合併症を予測する運動前アディポネクチン値のカットオフ値は $9.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高難度手術である膵頭十二指腸切除は手術侵襲が大きく術後合併症率は30～50%といまだ高率である。今回の研究で、膵頭十二指腸切除術後合併症を予測する運動療法前アディポネクチン値のカットオフ値は $9.5 \mu\text{g/ml}$ であり、運動療法前アディポネクチン値は膵頭十二指腸切除術後合併症の予測バイオマーカーとなりうることが示唆された。術前運動療法による膵頭十二指腸切除術後合併症高危険群を予測する運動療法前アディポネクチン値によって膵頭十二指腸切除術の周術期管理の新たなアルゴリズムの提唱ができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Exercise therapy significantly reduced adiponectin ($11.2 \pm 5.0 \mu\text{g/ml}$ before exercise, $9.5 \pm 4.3 \mu\text{g/ml}$ after exercise, $P = 0.003$), but changes in adiponectin before and after exercise and the occurrence of postoperative complications. There was no relevance. Pre-exercise adiponectin levels were no postoperative complications; $12.1 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$, postoperative complications; $9.2 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$, and pre-exercise adiponectin levels were significantly higher in patients with postoperative complications. It was a low value ($P = 0.034$). However, no association was found between post-exercise adiponectin levels and the occurrence of complications. The cut-off value for pre-exercise adiponectin, which predicts postoperative complications after pancreaticoduodenectomy, was $9.5 \mu\text{g/ml}$.

研究分野：膵臓外科

キーワード：頭部領域癌 アディポネクチン サイトカイン 術前運動療法 膵頭十二指腸切除術 術後合併症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 膵頭部領域癌に対する膵頭十二指腸切除術における術後合併症

本邦の高齢者人口の増加に伴い、膵頭部領域癌に対する治療開始年齢も年々高齢化してきている。膵頭部領域腫瘍に対する膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy: PD) は手術侵襲が大きく、他の消化器癌手術と比較しても術後合併症率は 30~50%といまだ高率である。このため後期高齢者に対する術前耐術能評価法の確立および術後合併症減少のための対策は急務である。

(2) 膵頭十二指腸切除術における術前運動療法の効果

2012年欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) から膵頭十二指腸切除術 (PD) に対して科学的根拠に基づいた術後の回復能力を強化するために術後回復能力強化プログラムという ERAS (enhanced recovery after surgery) プログラムが提唱された¹⁾。ERASでは「術後早期離床は呼吸機能の改善や蠕動運動 (腸の運動) 促進、手術創治癒促進などの効果がある」と ERASの一環として「早期離床」を提唱している。BalzanoらはPDにおけるERASプログラムにおいて術翌日に1時間、術後2日目に2時間程度離床し、早期離床を促している²⁾。

また、われわれは、術後合併症対策のための術前運動療法に関する後方視的臨床研究として、2003年から2014年において膵頭十二指腸切除術を576例施行した患者において、周術期管理として2009年以降、術前運動療法を導入した患者と導入前の患者において術後合併症を比較した。その結果、術前運動療法が膵頭十二指腸切除術後呼吸器合併症および術後在院日数を減少させることを証明した³⁾ (Langenbecks Arch Surg 2018; 403:711-718)。

	介入前(n=245)	介入後(n=331)	P
呼吸器合併症 (%)	11(4.5%)	3(0.9%)	0.006
術死 (%)	3(1.2%)	3(0.9%)	0.999
術後在院日数 (日)	24(7-223)	16(5-130)	P<0.001

しかし、術前運動療法の分子生物学的効果の機序はいまだ不明である。

(3) 膵頭十二指腸切除術におけるアディポネクチンやサイトカイン測定の意義

運動療法がアディポネクチンやサイトカインの分泌に影響を及ぼすことは広く研究されている。脂肪組織は単にエネルギーを貯蔵するだけのものと思われていたが、近年、様々なホルモンを産生する内分泌臓器としての作用があることが明らかになった。アディポネクチンは脂肪組織より分泌されるアディポサイトカインの一種であり、244個のアミノ酸より成る30kDaのタンパク質であり、抗炎症作用を有する。血清アディポネクチン濃度は内蔵脂肪量と逆相関し、内蔵脂肪が蓄積した状態では脂肪細胞からTNF- α 、IL-6、MCP-1などの炎症性サイトカインの分泌が亢進し、アディポネクチンの分泌は抑制され、逆に、内蔵脂肪量が減少すると、脂肪組織からのアディポネクチンの分泌は亢進する。しかし、術前運動療法とアディポネクチンおよびサイトカイン発現の関連性を体系的に解析した報告はいまだない。

2. 研究の目的

術前運動療法が膵頭十二指腸切除術後合併症に及ぼす効果を末梢血中のサイトカインおよびアディポネクチンの検討によって膵頭十二指腸切除術後合併症高危険群を予測する新規バイオマーカーを決定する。このことによって膵頭十二指腸切除術の周術期管理の新たなアルゴリズムの提唱をする。

3. 研究の方法

前向きコホート研究により膵頭部領域悪性腫瘍のために膵頭十二指腸切除を行った患者50例。

術後合併症発症群と術後合併症なし群の 2 群にて術前運動療法前後の末梢血中アディポネクチンおよびサイトカインを比較した。術後合併症の定義は Clavian IIIa 以上とした。

末梢血中アディポネクチンおよび IL-6, TNF- α の測定方法

50 症例の運動療法前と手術当日に採血した血漿において Bio-Plex サスペンションアレイシステムによる Luminex[®] Cytokine 10-Plex Human Panel (10 種類同時検出パネル) を用いて IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ , TNF- α のサイトカインの同時測定を行った。またアディポネクチンは Bio-Plex Pro Human Adiponectin Assay によって測定した。

4. 研究成果

(1) 患者背景

患者背景を下の表に示す。疾患別では膵癌 42%と最も頻度が高かった。また 19 例 (38%) の患者に閉塞性黄疸による術前胆管ドレナージを要した。

	膵頭十二指腸切除 (n=50)
性別	男 : 女 27 : 23
年齢、平均 (範囲)	71 (48-84)
ASA 1/2/3/4	7/41/2/0
BMI、平均 (範囲) kg/m ²	23.0 kg/m ² (16.0-30.1)
術前胆管ドレナージ、n (%)	19 (38%)
疾患	膵癌 21 (42%) 胆管癌 9 (18%) 乳頭部癌 4 (8%) 十二指腸癌 3 (6%) 膵管内乳頭粘液腫瘍 11 (22%) その他 2 (4%)

ASA: American Society of Anesthesiologists

(2) 運動療法前後の血漿中サイトカイン

血漿中より網羅的に IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, IFN- γ , TNF- α を測定したが、IL-6 および TNF- α 以外は検出感度以下で測定不能であった。

(3) BMI とアディポネクチン値の関係

BMI と運動療法前アディポネクチン値に相関関係はなく、また BMI25kg/m² 未満と以上で運動療法前アディポネクチンの平均値を比較したが、運動療法前アディポネクチン値は BMI25kg/m² 未満では 11.2 \pm 5.2 μ g/ml、BMI25kg/m² 以上では 11.1 \pm 4.7 μ g/ml であり有意差はなかった (P=0.921)。

(4) 術後合併症とアディポネクチン、IL-6 および TNF- α の関係

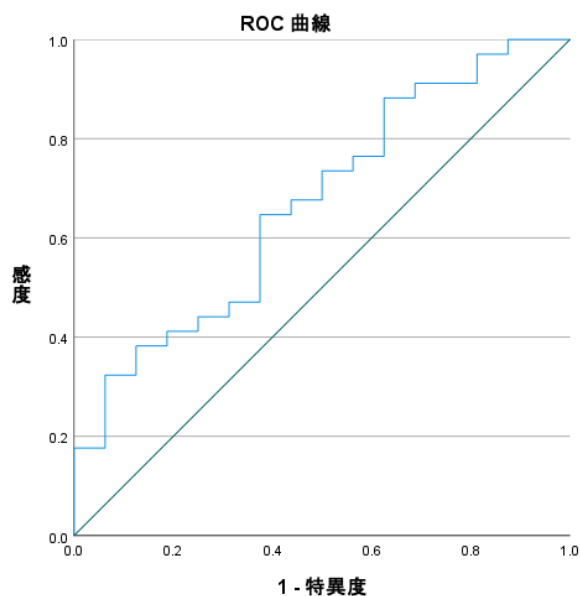
術後合併症は 16 例 (32%) に起こった。運動療法によってアディポネクチンは有意に減少した (運動療法前 11.2 \pm 5.0 μ g/ml、運動療法後 9.5 \pm 4.3 μ g/ml、P=0.003)。しかし、運動療法前後でのアディポネクチンの変化と術後合併症の有無には関連性は認めなかった。

術後合併症の有無による運動療法前アディポネクチン値;術後合併症なし 12.1 \pm 5.3 μ g/ml vs.

術後合併症あり $9.2 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ ($P=0.034$) 運動療法後アディポネクチン値；術後合併症なし $10.2 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$ vs. 術後合併症あり $7.9 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ ($P=0.070$) 運動療法前 IL-6；術後合併症なし $3.1 \pm 6.1 \text{ pg/mL}$ vs. 術後合併症あり $1.8 \pm 2.2 \text{ pg/mL}$ ($P=0.504$) 運動療法後 IL-6；術後合併症なし $2.9 \pm 4.9 \text{ pg/mL}$ vs. 術後合併症あり $1.5 \pm 1.6 \text{ pg/mL}$ ($P=0.350$) 術前運動療法前 TNF- α ；術後合併症なし $5.3 \pm 4.9 \text{ pg/mL}$ vs. 術後合併症あり $3.6 \pm 2.6 \text{ pg/mL}$ ($P=0.144$) 術前運動療法後 TNF- α ；術後合併症なし $5.4 \pm 3.8 \text{ pg/mL}$ vs. 術後合併症あり $4.9 \pm 3.7 \text{ pg/mL}$ ($P=0.685$) であった。術後合併症を認めた患者の運動療法前アディポネクチン値は有意に低値であった。

	術後合併症なし (n=34)	術後合併症あり (n=16)	P
運動療法前アディポネクチン, $\mu\text{g/ml}$	12.1 ± 5.2	9.2 ± 3.9	0.033
運動療法後アディポネクチン, $\mu\text{g/ml}$	10.2 ± 4.4	7.9 ± 3.7	0.070
運動療法前 IL-6, pg/mL	3.1 ± 6.1	1.8 ± 2.2	0.504
運動療法後 IL-6, pg/mL	2.9 ± 4.9	1.5 ± 1.6	0.350
運動療法前 TNF- α , pg/mL	5.3 ± 4.9	3.6 ± 2.6	0.144
運動療法後 TNF- α , pg/mL	5.4 ± 3.8	4.9 ± 3.7	0.685

(5) 膵頭十二指腸切除術後合併症を予測する運動療法前アディポネクチン値のカットオフ値
ROC 曲線によって膵頭十二指腸切除術後合併症を予測する運動療法前アディポネクチン値のカットオフ値を $9.5 \mu\text{g/ml}$ (AUC0.669、sensitivity68%、specificity56%) と同定した。運動療法前アディポネクチン値 $9.5 \mu\text{g/ml}$ 未満では術後合併症 20%に対して $9.5 \mu\text{g/ml}$ 以上では術後合併症 12%であった ($P=0.044$)。



以下は研究成果のまとめである。

- ・ 術後合併症を認めた患者の運動療法前アディポネクチン値は有意に低値であった。
- ・ 膵頭十二指腸切除術後合併症を予測する運動療法前アディポネクチン値のカットオフ値は

9.5 µg/ml であった。

・運動療法によってアディポネクチンは有意に減少したが、運動療法前後でのアディポネクチンの変化と術後合併症の有無には関連性は認めなかった。

以上より、運動療法前アディポネクチン値は膵頭十二指腸切除術後合併症の予測バイオマーカーとなりうることが示唆された。

引用文献

1. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 31:817-30, 2012.
2. Balzano, G., Zerbi, A., Braga, M., et al.: Fast-track recovery programme after pancreatico- duodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg.* 95: 1387-93, 2008.
3. Kitahata Y, Hirono S, Kawai M, et al. Intensive perioperative rehabilitation improves surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 403:711-718, 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yukio Mikami, Ken Kouda, Shinji Kawasaki, Ken-Ichi Okada, Manabu Kawai, Yuji Kitahata, Motoki Miyazawa, Seiko Hirono, Michiaki Unno, Fumihiro Tajima, Hiroki Yamaue	4. 巻 251
2. 論文標題 Preoperative In-Hospital Rehabilitation Improves Physical Function in Patients with Pancreatic Cancer Scheduled for Surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 279-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.251.279.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawai M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Kobayashi R, Ueno M, Hayami S, Tanioka K, Yamaue H.	4. 巻 165
2. 論文標題 Low lymphocyte monocyte ratio after neoadjuvant therapy predicts poor survival after pancreatotomy in patients with borderline resectable pancreatic cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1151-1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2018.12.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Klompaker S, Peters NA, van Hilst J, Bassi C, Boggi U, Busch OR, Niesen W, Van Gulik TM, Javed AA, Kleeff J, Kawai M, et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Outcomes and Risk Score for Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection (DP-CAR): An International Multicenter Analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 772-781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-07101-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 川井 学、山上裕機	4. 巻 81
2. 論文標題 膵頭十二指腸切除のドレーン管理・再建法に関する臨床研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 外科	6. 最初と最後の頁 649 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三上 幸夫, 幸田 剣, 川崎 真嗣, 坂田 ゆき, 羽端 章悟, 川井 学, ほか	4. 巻 40
2. 論文標題 術前治療とリハビリテーション	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 胆と膵	6. 最初と最後の頁 995-999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitahata Y, Hirono S, Kawai M, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A, Kobayashi R, Ueno M, Hayami S, Shimokawa T, Kouda K, Tajima F, Yamaue H.	4. 巻 403
2. 論文標題 Intensive perioperative rehabilitation improves surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Langenbecks Arch Surg	6. 最初と最後の頁 711-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-018-1710-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawai M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Kobayashi R, Ueno M, Hayami S, Tanioka K, Yamaue H.	4. 巻 165
2. 論文標題 Low lymphocyte monocyte ratio after neoadjuvant therapy predicts poor survival after pancreatectomy in patients with borderline resectable pancreatic cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1151-1160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2018.12.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三上幸夫、田島文博、幸田剣、川井学、廣野誠子、岡田健一、宮澤基樹、北畑裕司、山上裕機
2. 発表標題 膵癌患者の身体機能・活動性に対する術前強化リハビリテーション治療の効果
3. 学会等名 第75回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北畑裕司、川井 学、ほか
2. 発表標題 ERASの概念を導入したクリニカルパスと周術期強化リハビリの運用は脾頭十二指腸術周術期管理に有用である
3. 学会等名 第81回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川井 学
2. 発表標題 切除境界脾癌における術前治療後手術患者の予後因子としてのリンパ球単球比の意義
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	北畑 裕司 (Kitahata Yuji) (00535338)	和歌山県立医科大学・医学部・学内助教 (24701)	
研究分担者	山上 裕機 (Yamaue Hiroki) (20191190)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	岡田 健一 (Okada Ken-ichi) (50407988)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	廣野 誠子 (Hirono Seiko) (60468288)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究分担者	宮澤 基樹 (Miyazawa Motoki) (90549734)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関