様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成２２年５月２８日現在

研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2007～2009
課題番号：19591587
研究課題名（和文）　膵頭十二指腸切除術周術期における G-CSF 投与による手術成績及び医療経済の比較

研究課題名（英文）　The efficary of perioperative treatment with G-CSF in pancreaticoduodenectomy

研究代表者
外山　博近（TOYAMA HIROCHIKA）
神戸大学・医学部附属病院・特定助教
研究者番号：10444598

研究成果の概要（和文）：膵頭十二指腸切除は、胆膵領域の悪性腫瘍の根治的治療として広く行われているが、手術侵襲が大きく、リスクの高い手術である。そこで手術の前後（周術期）に、一般に細胞性免疫能の低下している患者の治療に用いられる G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）を投与することにより、感染性合併症のリスクを低減させ、手術成績を向上させるか検討した。その結果、投与群で周術期の白血球、好中球数の増加は認めたが、CRP、炎症性サイトカイン、術後感染性合併症や在院日数のいずれにも優位な差を認めなかった。膵頭十二指腸切除の周術期における G-CSG の投与は、手術成績、医療経済のいずれに対しても有用性は示されなかった。

研究成果の概要（英文）：Although pancreaticoduodenectomy is the radical operative procedure for malignant disease of biliary tract and pancreas, it often carries an increased risk of infectious complications. G-CSF(granulocyte colony stimulating factor) which increase the mitotic pool of neutrophils is used in the treatment of immunocompromised host with neutropenia. We investigated the effects of perioperative G-CSF treatment in pancreaticoduodenectomy. Leukocyte and neutrophil counts were increased in G-CSF treated group. However, there was no significant difference in serum levels of inflammatory cytokines(IL-6,TNF-alpha,IL-1-beta), incidence of perioperative complication, and length of the hospital stay between both groups. Our investigation could not show the clinical advantage of perioperative G-CSF treatment in pancreaticoduodenectomy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
２００７年度	1,300,000	390,000	1,690,000
２００８年度	1,300,000	390,000	1,690,000
２００９年度	900,000	270,000	1,1700,00
年度			
年度			
総　計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科
キーワード：膵頭十二指腸切除、G-CSF、サイトカイン

１．研究開始当初の背景

膵頭十二指腸切除は、胆膵領域の悪性腫瘍の根治術として広く行われている手術である。しかしながら消化器外科領域の中でも最も複雑で手術侵襲が大きく、手術関連合併症の発生率は 40～50％、うち手術死亡率は約5％程度と報告されており、未だハイリスク手術として残されている。特に術後の感染性合併症の頻度は高く、重症化すれば致死的となる。そのため、術後感染の制御が治療の成否を大きく左右するといえる。

一方、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF[granulocyte colony-stimulating factor]；フィルグラスチム)は、好中球減少による細胞性免疫能の低下を伴う易感染性の患者の治療に広く使用されている。近年、海外において、合併症を有する患者や、重度の外傷の周術期にG-CSFを投与することにより、術後の感染性合併症のリスクを低減し、治療成績を向上させたという報告があり、議論されているところであるが、膵頭十二指腸切除における検討はなされていない。

２．研究の目的

膵頭十二指腸切除の周術期にG-CSFを投与することにより、術後の重症細菌感染症や炎症性臓器障害を低減しうるかどうか、さらに手術治療の安全性と経済性（合併症発生率、平均在院日数など）が向上するかどうかを無作為比較試験にて比較検討した。

３．研究の方法

(1)インフォームドコンセントと無作為割り付け：膵頭部領域癌に腫瘍を認め、術前検査にて膵頭十二指腸切除が治療の第一選択になる患者で、試験実施計画書の選択基準に合致する症例を選択し、十分な説明と同意のもと、G-CSF 投与群 25 例・対照群 25 例（合計 50 例）に無作為割り付けを行った。

(2)薬剤の投与：術前々日、術後１日目及び術後 3 日目に G-CSF5μg/kg を皮下注射した（対照群には 5%ブドウ糖を投与)。

(3)手術：G-CSF 投与群、非投与群ともに標準手術を行った。

(4)血液採取・検査：血液検査を術前々実術後 1、3、5、7 日目に行い、術後の一般的な血液・生化学検査とともに、ELISA 法にて炎症性サイトカインの測定を行った。

(5)手術成績・有害事象の評価：術後の臨床検査、自他覚所見、経過、合併症、感染症、有害事象、平均在院日数につき検討した。

なお、本試験は、治験審査委員会(IRB)において、試験計画の妥当性に関する審査を受け、承認されている。被験者に十分な説明を行い、被験者本人の自由意志による同意を文書で得た上で実施した。

４．研究成果

(1)周術期の白血球、好中球、CRP の比較

術前は両群間に有意な差は認めなかった。術後１日目、５日目に投与群で白血球及び好中球の増加を認めた。

①白血球数の推移(/μl)

	術前	術後１日	術後５日
投与群	5687	10253	22687
非投与群	5194	8855	9865

②好中球数の推移(/μl)

	術前	術後１日	術後５日
投与群	3157	8861	19948
非投与群	2944	7435	8097

③CRP の推移(mg/dl)

	術前	術後１日	術後５日
投与群	0.30	10.59	8.23
非投与群	0.55	7.81	6.50

白血球、好中球数は投与群で有意に増加したが、CRP 値には有意差を認めなかった。これらの結果から、白血球、好中球の増加は G-CSF 投与の影響によるものと考えられた。

(2)血中炎症性サイトカインの比較

①IL-6(pg/mL)

	術前	術後１日	術後５日
投与群	2.65	336.73	32.12
非投与群	5.62	328.66	37.46

IL-6 は両群とも術後１日目に著明な上昇を認め、５日目には比較的速やかに低下していた。IL-6 は周術期の生体において活性化し、急性炎症のメディエーターとして機能していることが示唆された。しかしながら、両群で有意差は認めなかった。

②TNF-α(pg/mL)

	術前	術後１日	術後５日
投与群	5.07	2.44	4.70
非投与群	4.82	5.00	2.51

TNF-α は周術期を通じて両群ともに大きな変動はなかった。IL-6,TNF-α ともに急性炎症蛋白の産生を誘導する炎症性サイトカインとして知られているが、IL-6 が著明に上昇したのに対し、TNF-α は微増減にとどまり、両者の周術期の動態は異なるものであった。IL-6 が特にフィブリノーゲンの誘導に関係していることが知られており、術後急性期の生体では凝固系が活性化していることが示唆される。しかしながら、これらのサイトカインに対する G-CSF の影響は認められなかった。

また、炎症性サイトカインとして知られる IL-1β についても ELISA 法にて測定したが、両群とも周術期を通じて 10pg/mL 以下（基準値範囲内）で推移した。TNF-α、IL-1β の術後急性期の炎症における役割は今後の研究課題である。

(3)術後合併症

両群共に、手術に関連した死亡は認めなかった。

術後合併症（() 内は%）

	合併症罹患症例数	感染性合併症数	非感染性合併症数
投与群	10(40%)	9(36%)	3(12%)
非投与群	11(44%)	8(32%)	4(16%)

（感染性、非感染性重複例あり）

術後合併症の罹患率は両群に差はなかった。また、感染性合併症、非感染性合併症の別でも両群に差を認めなかった。

感染性合併症の内訳は、

投与群：感染を伴う膵液漏：7 例、腹腔内膿瘍：１例、胆管炎：１例

非投与群：感染を伴う膵液漏：5 例、胆管炎１例、膵炎１例、創部感染１例であった。

(4)術後在院日数

術後在院日数は投与群：39 日、非投与群：40 日であり、両群間に差を認めなかった。

これらの結果から、G-CSF 投与により、周術期の白血球及び好中球増加は認めたが、血中の炎症性サイトカインや感染性合併症の抑制、術後在院日数短縮による医療経済効果は認められなかった。

５．主な発表論文等

（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 0 件）

〔学会発表〕（計５件）

①外山博近　膵頭十二指腸切除術における周術期G-CSF投与の有効性に関する検討
第 65 回日本消化器外科学会総会 2010/7/15(予定)　下関

②外山博近　膵癌に対する門脈合併切除の手術手技と成績
第 22 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2010/5/26　仙台

③松本逸平　膵頭十二指腸切除における安全、確実な膵・空腸吻合手術手技
第 22 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2010/5/28　仙台

④白川幸代　膵頭十二指腸切除術における ISGPF 基準による膵液瘻の評価
第 110 回日本外科学会定期学術集会 2010/4/10　名古屋

⑤松本逸平　膵頭十二指腸切除後膵液漏、出血のISGPF分類による再評価と合併症回避に向けた対策
第 63 回日本消化器外科学会総会 2008/7/18 札幌

〔図書〕（計０件）

６．研究組織

(1)研究代表者

外山　博近（TOYAMA HIROCHIKA）
神戸大学・医学部附属病院・特定助教
研究者番号：10444598

(2)研究分担者

松本　逸平（MATSUMOTO IPPEI）
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30379408

新関　亮（SHINZEKI MAKOTO）
神戸大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：70178143

具　英成（KU YONSON）
神戸大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：40195615