

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 3 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462122

研究課題名(和文) 膵頭十二指腸切除術後胃排泄遅延の予防・治療を目的とした介入研究

研究課題名(英文) An interventional study for the prevention and resolution of delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy

研究代表者

木村 康利 (Kimura, Yasutoshi)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80311893

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：膵頭十二指腸切除後の胃排泄遅延(DGE)発症予防を企図し、無作為比較試験を実施した。平成25年6月から平成29年3月13日までに53例を登録した(リクルート84名、不適格23名、参加拒否3名、試験参加58例、術式変更による途中逸脱5例、介入群27例、経過観察群26例)。DGEは観察群(4/26、15.4%)、介入群(5/27、18.5%)となり有意差は無かった($p=0.5437$)。六君子湯の術後投与はDGEの予防に寄与しなかった。

研究成果の概要(英文)：Randomized control trial was conducted to evaluate the clinical efficacy of Rikkunnsito(TJ-43) on reducing delayed gastric emptying(DGE) after pancreaticoduodenectomy. A total of 58 patients who scheduled for surgeries were enrolled to this study and randomized to either 26 patients for observation group or 27 patients for interventional group with administration of TJ-43 postoperatively, excluding 5 patients with drop out due to intraoperative finding not permitting the completion of surgeries. DGE developed in 4 patients of observational group(15.4%) and in 5 patients of TJ-43 group(18.5%). There was no significant difference between two groups($p=0.5437$, chi-square test). Rikkunnsito profilaxis for the prevention of DGE after pancreaticoduodenectomy was not proved to be efficient though this randomized control trial(UMIN000012052).

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：膵頭十二指腸切除 胃排泄遅延 Delayed gastric emptying DGE 食事摂取量

1. 研究開始当初の背景

膵頭部領域悪性腫瘍には、膵頭部癌、中下部胆管癌、ファーター乳頭部癌があり、いずれの疾患に対しても外科的根治術としては、膵頭十二指腸切除術(Pancreaticoduodenectomy, PD)が選択される。近年のPDは、胃貯留能や消化管運動能を温存し、術後長期の患者 QOL を維持する点から、幽門輪温存(Pylorus preserving-pancreaticoduodenectomy, PPPD)や亜全胃温存(Subtotal stomach preserving-pancreaticoduodenectomy, SSPPD)術式へと変遷してきた。しかし、これらの術式では、術後早期の胃排泄遅延(delayed gastric emptying, DGE)が主要な合併症として 30-40%の頻度で発症する。この DGE は、概して重篤とはならないものの、患者の術後 QOL を低下させ、入院期間延長の原因となる。がん患者においては、術後補助化学療法開始時期の遅延などが生じうることから、臨床現場ではその原因究明と治療法開発が切望されている。

膵頭十二指腸切除術後の DGE は、「術後に胃内容が停滞し、経鼻胃管の長期留置を余儀なくされる、あるいは経口摂取が進まず、経静脈的な栄養補助を長期間必要とする」状態と理解できる。歴史的には、経鼻胃管留置 10 日以上、食事摂取不可 10 日以上(Yeo CJ. 1993)、経鼻胃管留置 10 日以上、食事摂取不可 14 日以上(Van Berge Henegouwen. 1997)などが当該合併症の定義として用いられた。現在は、表 1 のごとく、国際的なコンセンサスにより判定されている。

表 1. 膵手術後のDGEIに関するコンセンサス定義 (ISGPS 2007)

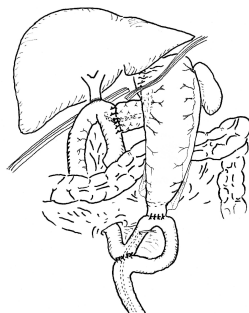
| DGE grade | NGT required | Unable to tolerate solid oral intake by POD | Vomiting/gastric distension | Use of prokinetics |
|-----------|---------------------------------|---|-----------------------------|--------------------|
| A | 4-7 days or reinsertion > POD3 | 7 | ± | ± |
| B | 8-14 days or reinsertion > POD7 | 14 | + | + |
| C | >14 days or reinsertion > POD14 | 21 | + | + |

NGT: nasogastric tube

Wente et al. Surgery 2007

DGE を予防、あるいは治療する手段として、これまでいくつかの研究がある。Billroth II 法再建(Kurosaki 2005)、幽門輪切除(Hayashibe 2007, Kawai 2011)、胃(十二指腸)空腸吻合部を前結腸性に配置(Tani 2006)、消化管蠕動を刺激する motilin agonist として erythromycin を予防的に投与する(Yeo 1993, Ohwada 2001)、などである。教室では、従来から Child 変法再建を採用してきた(図 1)。要点は、胃(十二指腸)空腸吻合部を垂直に結腸前は位置することで、術後に erythromycin を予防的投与した結果、術後 DGE 発症頻度は 42%(Grade BC; 22%)となった(Akizuki E, Kimura Y. 2009

図 1. 当科再建図



六君子湯(TJ-43)は蒼朮、半夏、茯苓、人參、陳皮、生姜、甘草の八つの生薬が配合されており、これまで、機能性ディスぺプシア(functional dyspepsia, FD)や上部消化管術後症例において、1) 胃貯留能改善作用、2) 胃粘膜保護作用、3) 胃排出能促進作用を介して、様々な愁訴を改善することが報告されている。近年、本薬剤が注目される要因に、消化管ホルモンの 1 種であるグレリン(ghrelin)の分泌促進作用が挙げられる。グレリン(ghrelin)は、主に胃で発現し、次いで腸管、膵臓、視床下部でその発現が確認されている。グレリン受容体は、消化管運動亢進作用を持つペプチドとしてのモチリン受容体と約 40%のアミノ酸相同性を有することから、胃脳関連の鍵となる分子と目されている。六君子湯、グレリンに着目したこれまでの研究は、幽門輪温存胃切除症例において六君子湯(TJ-43)の投与が残胃の排泄能を改善させたとする無作為比較試験結果(Takahashi 2009)、食道切除術後に合成ペプチドとしてグレリンを点滴静注した無作為比較試験では、食事摂取量、食欲スコア、体重減少程度においてグレリン投与群が優れていたとする結果(Yamamoto 2010)が報告されている。

膵頭十二指腸切除術後の DGE は、術後に胃内容が停滞し、患者は腹満感、嘔気、嘔吐、ときには胸焼けやもたれのような逆流症状に悩まされる。このような病態は、先に述べた機能性ディスぺプシア(FD)や胃食道逆流症(Gastro-esophageal reflux disease, GERD)、胃・食道手術後の gastric stasis と類似した側面を持つことが想定される。

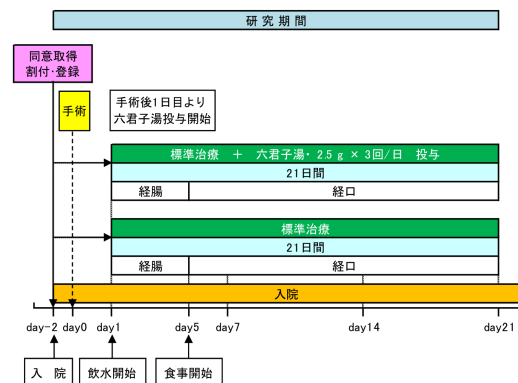
2. 研究の目的

本研究の目的は、膵頭十二指腸切除術後の症例に術後早期から六君子湯(TJ-43)を経腸栄養チューブを介して投与することで、DGE の発症を抑制できるかについて、さらに、発症した DGE の治療として有効であるか、検証することである。

3. 研究の方法

本研究は、治療的介入薬として六君子湯(TG-43)を用いた無作為比較試験である。

図 2. 試験概要図



対象は当院において膵頭部領域疾患により膵頭十二指腸切除術を施行した患者とし、主要評価項目は術後患者における DGE の発生頻度とし、副次評価項目は術後累積食事量、術後消化器症状、血中グレリンを含む膵・消化管ホルモン値の変動とする。

DGE の診断には ISGPS の定義 (2007) を、術後累積食事摂取量は食事開始 (通常は術後 5 日) から術後 21 日間の食事摂取総量 (total dietary intake, TDI) を用いて評価する。血中膵・消化管ホルモンは術前、術後 7、14、21 日に採血し施行する。六君子湯 (TJ-43) の周期的投与・非投与に関しては、術前に無作為化する。対象症例数は 50 例とし、適格基準・除外基準を下記に記す。

3-1. 対象

20 歳以上、80 歳未満、男性、女性の膵頭部領域腫瘍性疾患患者で、詳細は、膵頭部癌、中下部胆管癌、乳頭部癌、十二指腸癌、膵頭部を主座とする膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)、膵神経内分泌腫瘍の症例である。

3-2. 選択基準

1. 膵頭十二指腸切除術後
2. 本臨床試験の参加について本人より文書にて同意が得られている
3. 試験責任医師が本臨床試験の対象として適当と判断
4. 年齢が 20 歳以上 80 歳未満
5. Performance Status (ECOG) 0-1

3-3. 除外基準

1. 重篤な過敏症を有する
2. 活動性の重複癌を有する
3. 化学療法施行中の症例
4. 試験責任医師が臨床試験の対象として不適当と判断

3-4. 手術術式

- 1) 教室の基本術式は幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (Pylorus preserving-pancreaticoduodenectomy, PPPD) である。
- 2) 上記の対象疾患に対し、本邦を適応し得ない状況は、膵頭部癌の前方浸潤 (S+)、十二指腸浸潤 (Du+)、幽門上下のリンパ節転移、十二指腸癌、随伴する炎症により幽門輪が温存困難な場合である。その際は、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (Subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy, SSPPD) を選択する。
- 3) リンパ節郭清は疾患の悪性度より 1-2 群郭清を適宜付加する。
- 4) 再建術式は、Child 変法を採用し、胃 (十二指腸)-空腸吻合を垂直に結腸前配置する (図 4)。膵消化管再建には、膵空腸粘膜吻合を採用し、前・後列の結節縫合に加え、空腸全層-膵管の結節縫合を行う。同吻合部のステントは膵管チューブ (住友バークライト®) を用いたロストステントとする。胆道再建は胆管 (肝管) 空腸吻合を結紮縫合にて施行する。胆管

ステントを留置せず、挙上空腸に減圧チューブを留置する。胃空腸吻合は自動縫合機による機械吻合、十二指腸空腸吻合は Gambee 法による手縫いを採用する。さらにブラウン吻合を機械吻合にて作成する。

- 5) ドレーンは、Winslow 孔に 8mm シリコンドレーンを、膵空腸吻合部にマルチチャンネルドレーン® を留置する。ブラウン吻合の輸入脚空腸から肛門側空腸内へ経腸栄養チューブを留置する。

3-5. 治療的介入

術後 1 日目 (1-POD) から、六君子湯 (TJ-43) 7.5g 分 3 (朝昼夕) を経腸栄養チューブから投与する。投与・非投与については手術前に無作為化する。通常投与して来た胃酸分泌抑制剤 (H2-blocker, PPI) についてそれらの使用は制限しないが、エリスロマイシン®、ガスモチン® といった motilin receptor agonist については投与を制限する。

3-6. 主要評価項目

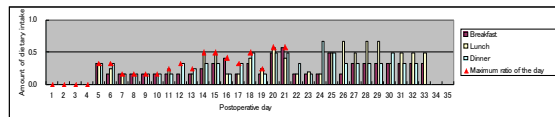
膵頭十二指腸切除術後患者における DGE 発生頻度; ISGPS の定義 (表 1) に則り、DGE を判定する。Grade B-C については、発症した段階で他の治療薬の介入を認めることとする。

3-7. 副次評価項目

3-7-1. 術後累積食事摂取量 (total dietary intake, TDI)

患者にあらかじめ配布した食事量記入シートを用い食事量を記載する。術後累積食事摂取量 (TDI) は、各食全量を 1 単位とし、1 日で最も摂取量の多い食事量 (0-1 単位) をその日の代表値として、21 日間累積した値とする (図 3)。

図 3. 累積食事摂取量 (total dietary intake, TDI) の算出



TDI: cumulative value of dietary intake ratio from day 1 to 21
= A₁+A₂+A₃+...+A₂₁
(A_i: Maximum ratio of day N)

3-7-2. 術後消化器症状の評価

消化器症状の survey は F スケールにより術後 7、14、21 日にインタビュー形式で施行する。F スケール (Frequency Scale for Symptoms of GERD: FSSG, Kusano, 2004) は、運動不全 (5 項目) と胃酸逆流 (7 項目) の 12 項目からなり、治療効果判定や治療効果用側に幅広く活用されている簡便なスコアである。

3-7-3. 血中グレリンを含む膵・消化管ホルモンの測定

術前、術後 7、14、21 日に測定する。インスリン、c-peptide、ガストリン、グルカゴンは、試験食負荷前と、負荷後 30、60、90、120 分後に採血する。血中グレリン、レプチン、成長ホルモンは、試験食負荷前に同時採血する。インスリン、c-peptide、ガストリン、グルカゴンは、通常の臨床検査で測定可能である。グレリンは、専用容器にて 4°C 保

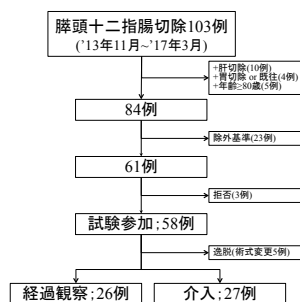
存下に血漿分離し、 -50°C 保存下に後日まとめて Akamatsu らの方法(J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:6-9)に準じて ELISA 法にて測定する。

4. 研究成果

4-1. 患者登録

本研究は、札幌医科大学臨床研究審査委員会において平成 25 年 6 月 25 日に承認を受け(承認番号 25-29)、UMIN000012052 として登録後、第 1 例目の登録を平成 25 年 10 月に開始した。目標症例数の 52%達成となった時点(31 例をリクルートし、試験参加拒否 5 例、試験参加(26 例)、介入群(13 例)と経過観察群(13 例))の中間解析では、六君子湯の経消化管投与は、術後期において血中グレリン濃度を有意に上昇させるものの($p < 0.05$)、術後累積食事摂取量の多寡については有意傾向($p = 0.0843$)に留まり、術後胃排泄遅延(DGE)発症に関する有意な予防効果に至らなかった($p = 0.1629$)。2016 年 1 月に本試験の期間内完遂可能性を検証したところ、症例集積が 70%未満となる見込みとなり、本試験の延長申請を行い、1 年の延長を許可された。以後、平成 29 年 3 月 13 日までさらに 21 例を集積し、最終症例登録状況は以下のとおりである。期間内の膵頭十二指腸切除全 103 例中の試験該当者は 84 名、そのうち除外基準に抵触 23 名、参加拒否 3 名で、58 例が試験参加に同意した。しかし、手術中の術式変更にて 5 名が途中逸脱したため、経過観察群 26 例、介入群 27 例となった(図 4)。

図 4. 患者フローチャート



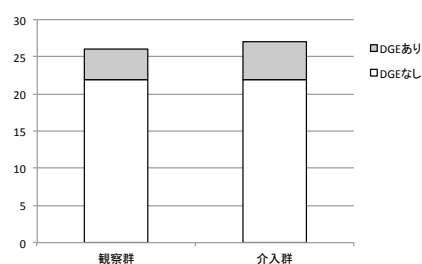
4-2. 結果

DGE は全症例中の 15 例(29.4%)に生じ、観察群 6 例(23%)、介入群 9 例(36%)となった。DGE(grade B-C)は観察群(4/26, 15.4%)、介入群(5/27, 18.5%)となり有意差は無かった($p = 0.5437$)。六君子湯の術後投与は DGE の予防に寄与しなかった。

表 3. DGE の詳細

| 六君子湯投与群(n=26) | 六君子湯非投与群(n=27) |
|------------------------------|-------------------------------|
| 男:女=17:8 | 男:女=15:11 |
| 年齢中央値:67(41-78) | 年齢中央値:68.5(48-79) |
| POPF Grade \geq A: 9 (36%) | POPF Grade \geq A: 6 (23%) |
| DGE Grade B: 2 (8%) | DGE Grade B: 2 (7.7%) |
| DGE Grade C: 3 (12%) | DGE Grade C: 2 (7.7%) |
| DGE Grade \geq B: 5 (20%) | DGE Grade \geq B: 4 (15.3%) |

図 5. 各群における DGE(B-C) の発症頻度



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 9 件)

1. Imamura M, Kimura Y, Ito T, Kyuno T, Nobuoka T, Mizuguchi T, Hirata K. Effects of antecolic versus retrocolic reconstruction for gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreato-duodenectomy: a systematic review and meta-analysis. J Surg Res 2016; 200: 147-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2015.08.004>(査読あり)
2. Ota S, Nishimura M, Murakami Y, Birukawa NK, Yoneda A, Nishita H, Fujita R, Sato Y, Minomi K, Kajiwara K, Miyazaki M, Uchiumi M, Mikuni S, Tamura Y, Mizuguchi T, Imamura M, Meguro M, Kimura Y, Hirata K, Niitsu Y. Involvement of Pancreatic Stellate Cells in Regeneration of Remnant Pancreas after Partial Pancreatectomy. PLoS One. 9-Dec 11(12) e0165747 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0165747(査読あり)
3. 伊東竜哉. 最新漢方研究の紹介 膵頭十二指腸切除後胃排出遅延に対する六君子湯投与と erythromycin 投与の比較検討. Progress in Medicine 2016; 36: 1236-1237(査読なし)
4. Ishii M, Kimura Y, Imamura I, Kyuno D, Ueki T, Uchiyama M, Mizuguchi T, Mukaiya M and Hirata K. Reconstruction of a remnant pancreas with duct-to-duct

- anastomosis after middle pancreatectomy: Introduction based on the experiences by two cases. *Hepatogastroenterology* 2015; 62: 190-194. (査読あり)
5. 伊東竜哉, 木村康利, 今村将史, 目黒 誠, 信岡隆幸, 水口 徹, 平田公一. 六君子湯投与の膵頭十二指腸切除術後胃排出遅延に与える影響. *胆膵の生理機能* 2015; 31: 35-42. (査読なし)
 6. Kimura Y, Keira Y, Imamura M, Ito T, Nobuoka T, Mizuguchi T, Masumori N, Hasegawa T, and Hirata K. Histopathological Aspects of Pancreatic Metastases in Renal Cell Carcinoma: Does the Mode of Invasion Permit Limited Resections? *Pancreat Disord Ther* 2014, 4:2, doi: 10.4172/2165-7092.100013(査読あり)
 7. 伊東竜哉, 木村康利, 平田公一. 幽門輪温存膵頭十二指腸切除術. *消化器外科* 2014; 37: 882-887(査読なし)
 8. Kyuno D, Kimura Y, Imamura M, Uchiyama M, Ishii M, Meguro M, Kawamoto M, Mizuguchi T, Hirata K. Pancreatico- duodenectomy for biliary tract carcinoma with situs inversus totalis: difficulties and technical notes based on two cases. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 312.(査読あり)
 9. 大野 敬, 向谷充宏, 三浦 亮, 鬼原 史, 及能大輔, 今村将史, 木村康利, 平田公一. 中・下部胆管癌、Vater 乳頭部癌. *消化器外科* 2013; 36: 1083-1094(査読なし)

[学会発表] (計 11 件)

1. 木村康利, 今村将史, 伊東竜哉, 河野 剛, 信岡隆幸, 中山健太, 目黒 誠, 西舘敏彦, 沖田憲司, 竹政伊知朗 第 2 空腸動脈を基軸とする膵頭部癌の膵頭・十二指腸・上部空腸間膜リンパ節郭清と DPM 陰性化手技. 第 71 回日本消化器外科学

- 会総会 2016.7.14-16, あわぎんホール (徳島県徳島市)
2. Imamura M, Kimura Y, Ito T, Kono T, Nobuoka T, Mizuguchi T, Takemasa I Effects of antecolic versus retrocolic reconstruction for gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. 第 47 回日本膵臓学会大会 2016. 8.4-7, 仙台国際センター(宮城県仙台市)
 3. Ito T, Kimura Y, Imamura M, Kono T, Nobuoka T, Mizuguchi T, Takemasa I Does the Rikkunshito administration prevent delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy? 第 71 回日本消化器外科学会総会 2016.7.14-16, あわぎんホール(徳島県徳島市)
 4. 木村康利, 今村将史, 山口洋志, 河野 剛, 永山 稔, 信岡隆幸, 水口 徹, 古畑智久, 竹政伊知朗. 第 2 空腸動脈を基軸とする膵頭部癌の神経叢・間膜郭清の手技 第 78 回日本臨床外科学会総会 2016. 11.24-26, グランドプリンス新高輪(東京都港区)
 5. Kimura Y, Imamura M, Meguro M, Itoh T, Nishidate T, Ishii M, Nobuoka T, Mizuguchi T and Hirata K. Prospective consecutive analysis on the amount of dietary intake after pancreatico-duodenectomy; Is PPPD inferior to SSPPD in postoperative oral intake tolerance? 11th World Congress of the International Hepato-Pancreato- Biliary Association 2014 2014.3.22-24, Seoul. Korea
 6. 伊東竜哉, 木村康利, 今村将史, 沖田憲司, 安田尚美, 秋月恵美, 信岡隆幸, 平田公一. 膵切除術におけるリスク評価と治療成績向上に向けた対策 propensity

score matching 法を用いた膵頭十二指腸切除術における幽門温存の経口摂取能に与える影響の検討. 第 69 回日本消化器外科学会総会 2014.7.16-18, 郡山市民文化センター(福島県郡山市)

7. 伊東竜哉, 木村康利, 今村将史, 沖田憲司、西舘敏彦、目黒 誠、水口 徹、平田公一. 六君子湯投与の膵頭十二指腸切除術後胃排出遅延に与える影響. 第 31 回日本胆膵病態・生理機能研究会 2014.6.14, コクヨホール(東京都港区)
8. 今村 将史, 木村 康利, 伊東 竜哉, 沖田 憲司, 川本 雅樹, 信岡 隆幸, 水口 徹, 古畑 智久, 平田 公一. 超高齢者に対する膵頭十二指腸切除とリスク評価. 第 26 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2014.6.11-13, 和歌山県民文化会館(和歌山県和歌山市)
9. 伊東竜哉, 木村康利, 目黒 誠, 西舘敏彦, 石井雅之, 信岡隆幸, 秋月恵美, 今村将史, 水口 徹, 平田公一. 膵頭十二指腸切除術時の口側消化管切離部位の違いによる術後短期経口摂取能の変化. 第 30 回日本胆膵病態・生理研究会. 2013/6/22 仙台
10. 伊東竜哉, 木村康利, 目黒 誠, 西舘敏彦, 石井雅之, 信岡隆幸, 秋月恵美, 今村将史, 水口 徹, 平田公一. 膵頭十二指腸切除術における幽門輪温存術式の術後短期摂食能に与える影響. 第 40 回日本膵切研究会. 2013/8/30-31, サンポートホール高松(香川県高松市)
11. 安田尚美, 木村康利, 今村将史, 伊東竜哉, 沖田憲司、信岡隆幸、水口 徹、古畑智久、平田公一. プロペンシティ解析を用いた膵頭十二指腸切除術後アウトカムの比較研究. 第 104 回日本臨床外科学会北海道支部例会. 2013/12/7, 札幌医科大学記念ホール(北海道札幌市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 康利 (KIMURA Yasutoshi)
札幌医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80311893

(2) 研究分担者

今村 将史 (IMAMURA Masfumi)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：00404608

伊東 竜哉 (ITOH Tatsuya)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号：10516636

秋月 恵美 (AKIZUKI Emi)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号：20404626

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()