

氏名	やまだかずのすけ 山田 和之介		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1635号		
学位授与の日付	平成28年9月27日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Optimal timing for performing percutaneous transhepatic gallbladder drainage and subsequent cholecystectomy for better management of acute cholecystitis （急性胆嚢炎に対する経皮経肝胆嚢ドレナージの適切な施行時期と、その後の胆嚢摘出術の適切な施行時期について）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	植木 敏晴
	（副査） 福岡大学	教授	向坂 彰太郎
	福岡大学	准教授	釈迦堂 敏

## 内容の要旨

### 【目的】

急性胆嚢炎に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術（laparoscopic cholecystectomy：以下LC）は、腹腔鏡手術が導入された当初は適応外とする報告もあった。しかしCritical view of safetyなどの手技の工夫や内視鏡手術機器の改良がなされ、今日では熟練した外科医が行えば、安全な術式として受け入れられている。急性胆管炎・胆嚢炎の診療ガイドライン2013(TG13)の急性胆嚢炎の治療方針は、重症度に応じて輸液・抗生剤・手術・胆嚢ドレナージの基本的治療方針が提示された。その中で軽症例は発症から72時間以内のLCが望ましいとされ、中等症例でも発症から72時間以内の胆嚢摘出術を行う事が望ましく、高い内視鏡外科技術を有する場合はLCも適応可能とされた。しかし、胆嚢に高度の局所炎症を認める場合、中等症であっても胆嚢摘出術は困難なことが多く、緊急もしくは早期の経皮経肝胆嚢ドレナージ（percutaneous transhepatic gallbladder drainage：以下PTGBD）の適応とされた。また、重症例は臓器障害を伴っており緊急または早期にPTGBDを行うべきであるとされた。

しかしながらPTGBDは急性胆嚢炎の症状を改善させる効果があるが、その後の手術への影響や適切な手術時期については、科学的根拠の高い報告がなく、一定の見解は得られていない。

今回我々は、急性胆嚢炎に対して施行されたPTGBDの適切な施行時期について検討し、更にその後の胆嚢摘出術の適切な施行時期と手術難易度への影響について検討を行った。

### 【対象と方法】

1993年4月から2014年8月までに当院で行った、急性胆嚢炎に対するPTGBD施行後に腹腔鏡

下胆嚢摘出術(LC)が施行された46症例についてレトロスペクティブな検討を行った。急性胆嚢炎発症からPTGBD施行までに要した時間とPTGBD施行からLCまでの待機期間が、手術難易度へ与える影響について、手術時間、術中出血量、癒着の程度、開腹移行の有無を用いて検討した。急性胆嚢炎発症からPTGBD施行までに要した時間は、ROC曲線と Youden indexから算出し得られた数値をカットオフ値とし、2群に分けて比較した。PTGBD施行からLCまでの待機期間は、14日をカットオフ値とし、2群に分けて比較した。更に摘出された胆嚢の病理所見を検討する目的で、急性胆嚢炎発症からPTGBD施行までに要した時間、PTGBD施行からLCまでの待機期間、炎症所見の有無を用いて検討した。病理所見はstage I (浮腫性胆嚢炎) 群とそれ以外の2群に分けて比較した。

#### 【結果】

急性胆嚢炎発症からPTGBD施行までに要した時間のカットオフ値 (73.5時間) を Youden indexを用いて算出し、対象集団を2群に分けて比較した結果、発症から73.5時間以内にPTGBDが施行された群は有意に手術時間が短く(127.5(88.8-205.8) vs 180.0(141.0-244.0)min,  $p=0.007$ )、癒着高度の割合が少なく(3/20 [15.0%] vs. 14/26 [53.9%],  $p=0.007$ )、開腹移行率が低値(2/20 [10.0%] vs. 13/26 [50.0%],  $p = 0.004$ )であった。PTGBD施行からLCまでの待機期間が14日未満であった群と14日以上であった群とで比較した結果、癒着高度の割合は少ない傾向を認めたが(11/21 [52.4%] vs. 6/25 [24.0%],  $p = 0.047$ )、術中出血量、手術時間、開腹移行率に有意差は認めなかった。摘出された胆嚢の病理所見をstage I群とそれ以外の2群に分けて比較した結果、stage I群には急性胆嚢炎発症から73.5時間未満にPTGBDが施行された症例を有意に多く認めた(14/23 [60.9%] vs. 6/23 [26.0%],  $p < 0.017$ )。しかし、PTGBD施行からLCまでの待機期間に有意差は認めず、また炎症所見にも有意差は認めなかった。

#### 【結論】

今回の我々の研究では、PTGBD施行後14日未満のLC施行群と14日以上 LC施行群で比較した結果、術中出血量、手術時間、癒着の程度に有意差は認められなかった。しかしながら、急性胆嚢炎発症から73.5時間未満にPTGBDが施行された群は、73.5時間以上の群と比較して、有意に術中出血量が少なく、有意に手術時間が短く、癒着の程度が軽度であり、有意に開腹移行率が低値であり、手術への影響が少ない事が推察された。更にStage I (浮腫性胆嚢炎) 群に急性胆嚢炎発症から73.5時間未満にPTGBDが施行された症例が有意に多く、PTGBDが炎症の進行を停止し、周囲組織への波及を阻止する効果がある事が示唆された。今回の我々の検討では、PTGBD施行後のLCを完遂できる最も重要な因子は、急性胆嚢炎発症から73.5時間以内にPTGBDを施行することであると考えられた。従って急性胆嚢炎に対して、なんらかの理由で早期手術が行えない場合は、軽症例であっても、できるだけ早期のPTGBD施行を検討するべきであると考えられる。

## 審査の結果の要旨

本論文は、急性胆嚢炎に対して施行された経皮経肝胆嚢ドレナージ (PTGBD) の適切な施行時期と、その後の腹腔鏡下胆嚢摘出術 (以下 LC) の適切な施行時期や手術難易度への影響について検討されている。その結果、急性胆嚢炎の発症から 73.5 時間以内に PTGBD を施行することが、LC の手術難易度を下げる因子であること、さらに術中の出血量が少なく、手術時間が短く、高度な癒着の割合や開腹術へ移行する割合が少ないことが明らかになった。したがって、PTGBD 施行後の LC の完遂には、急性胆嚢炎の発症から 73.5 時間以内に PTGBD を施行することの重要性が示唆された。

### 1. 斬新さ

PTGBD 施行後の急性胆嚢炎に対する手術に関する研究で、PTGBD 施行から手術までの待機期間について多数報告を認めるが、発症から PTGBD 施行までの時間を検討した研究はこれまでにない。更に、PTGBD 後の胆嚢の病理所見について検討した初めての研究である。

### 2. 重要性

現在まで、PTGBD 施行後の急性胆嚢炎に対する手術に関する研究報告は、PTGBD 施行から手術までの待機期間についてのみ検討であった。本研究により、発症から PTGBD 施行までの時間を考慮するという概念が提唱され、今後ガイドラインの改訂に繋がると考える。

### 3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて福岡大学病院の患者であり、十分に蓄積された臨床データを用いていることは正確性を担保している。臨床データについては当院のカルテから客観性のあるデータのみを使用している。

### 4. 表現の明確性

論文構成においても、必要十分な検討方法と明確に導き出された結果により、目的に即した考察展開ができており、表現は明確である。

### 5. 主な質疑応答

Q1: 癒着の定義についての評価で客観的にするには？

A1: 癒着の定量的な測定方法はない為、今後前向き試験をする場合に定義する場合、最も重要な課題の一つになると考えます。

Q2: LC 完遂群と開腹移行群を目的変数とし、ロジスティック回帰分析による多変量解析による検討で、有意な因子 (発症から PTGBD までの時間) を明らかにし、その後 ROC 解析からカットオフ値を求めた方がよかったのではないかと？

A2: ロジスティック回帰分析などの多変量解析を行う場合、独立変数×10 のサンプルが必要になります。今回の研究の場合、少なくとも 60-80 例のサンプルが必要となり、対象の稀少性から考えると多変量解析を行っても正しい結果は導けないと考え、単変量解析のみの検討となりま

した。

Q3: 術者により手術成績が変わったのではないか？

A3: 術者は外科専門医を取得済みの十分修練を積んだ外科専門医であり、手術指導者は同一の外科医であったため、原則として開腹移行の判断など手術成績に関わる重要な判断の基準は常に統一していたと考えられ、バイアスは小さいと考えます。

Q4: PTGBD までの時間が長くなった因子は？

A4: 初診時に内科と外科どちらを受診したかで PTGBD 施行までの時間が左右された可能性があります。ガイドライン作成時、全国的には急性胆嚢炎の 75% が内科で初期対応をされています。ガイドライン作成後、発症後 72 時間以内に外科治療を行うという概念が広く広がり、最近では PTGBD までの時間が短縮されています。

Q5: 軽症例で手術ができない症例も PTGBD をした方がいいのか？

A5: 手術ができない症例は、基本的に全例 PTGBD の適応を考えて診療をしなければならないと考えます。しかし、軽症例の多くは絶食・点滴・抗生剤治療にて改善を得られるため、この効果が乏しい場合には PTGBD を行います。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の対応を踏まえ、主査および副査による審査の結果、本論文は学位論文に値すると評価された。