

— 綜 説 —

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

相本 隆幸 内田 英二

日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学

Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: Toward “Zero Pancreatic Fistulas”

Takayuki Aimoto and Eiji Uchida

Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Pancreaticoduodenectomy (PD) is the procedure of choice for malignant disorders and certain benign disorders in the pancreaticoduodenal region. Several modifications of the surgical procedure have been proposed for accomplishing radical resection and for improving of quality of life. Pancreatic fistula (PF) is a common, potentially life-threatening postoperative complication of PD. An International Study Group on Pancreatic Fistula defined PF as drain output of any measurable volume of fluid on or after postoperative day 3 with amylase content greater than 3 times the serum amylase activity. This definition grades the severity of PF according to its effect on the clinical course. According to this criterion, about 20% of patients have PF after PD. Of these patients, 10% have grade B or C PF. Soft pancreatic parenchyma, intraoperative blood transfusion, and postoperative bleeding are significant risk factors for PF after PD. Conservative treatment is the treatment of first choice for PF after PD and is extremely effective. However, some patients require additional percutaneous drainage or surgical treatment or both. Uncontrolled sepsis and massive hemorrhage are the main causes of death. Early aggressive interventional embolization allows later conservative management of most patients with intraabdominal hemorrhage and prevents death. Therefore, early recognition of a PF and prompt and appropriate treatment are critical for preventing potentially devastating consequences. On the other hand, little has been done to evaluate the efficacy of tissue engineering for anastomotic healing of pancreaticojejunostomy toward the goal of “Zero PF.” We examined the effects of basic fibroblast growth factor incorporated in gelatin hydrogel (bFGF-GH) microspheres on anastomotic healing. Basic FGF-GH administration can promote the rapid completion of pancreaticojejeunal anastomosis and may help improve the quality of healing in granulation tissue by conferring potent angiogenesis and accelerating apoptosis. Basic FGF-GH shows promise as a new technique for preventing PF.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 193–201)

Key words: pancreaticoduodenectomy, basic fibroblast growth factor,
postoperative pancreatic fistula, tissue engineering,
International Study Group on Pancreatic Fistula definition

Correspondence to Takayuki Aimoto, Department of Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: aimoto@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

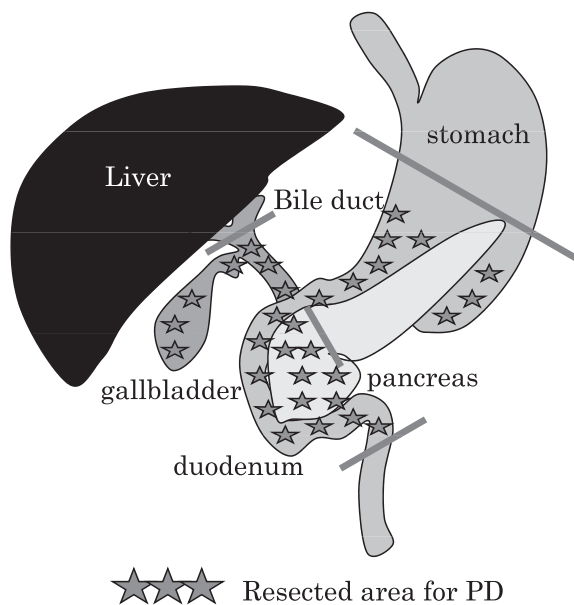


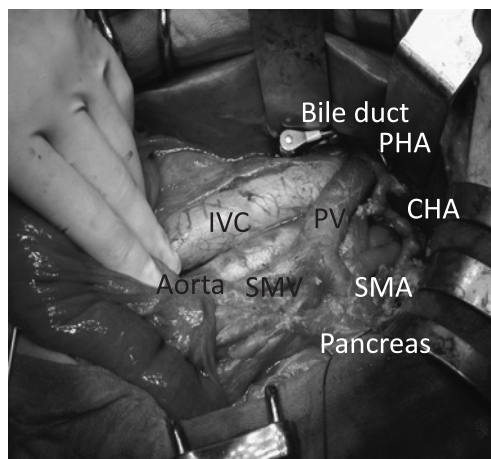
Fig. 1a Resected area for standard pancreaticoduodenectomy

はじめに

1898年 Coldivilla が初めて膵頭切除を施行し¹, 1935年 Whipple ら²が二期的な膵頭十二指腸全切除に成功して以来, 膵頭十二指腸切除 (pancreaticoduodenectomy : PD) は膵頭領域の悪性疾患に対し広く用いられるようになった. 1940年代に入り Whipple³, Child⁴, Cattell⁵らが切除後の様々な消化管再建術式を考案し, 現行の術式の原型が完成されたが, その後も多くの改良が加えられている. 今日までの術式の変遷は, 安全性から根治性や機能温存へと進歩を重ねた本術式の歴史そのものといえる.

PDの術後合併症の中で最も重篤かつ重要なものは術後の膵液瘻 (PF : pancreatic fistula) で, 時に腹腔内出血や腹腔内膿瘍の原因となり致命的な結果につながることもある^{6,7}. すなわち, PD成否のカギは膵消化管吻合術の成否にかかっていると看做すのではない. 多くの膵臓外科医にとってPFをいかに制御するかは大きな関心事であり, その完全克服は究極の目標といえる.

本論文では, まず今日の標準的なPDの術式について文献を中心に言及する. 次にPFの診断や治療に関する様々な最近の知見を提示し, 合わせ当教室における治療成績やPFに関する実験的検討を紹介する.



PHA : proper hepatic artery
CHA : common hepatic artery
P V : portal vein
SMV : supper mesentric vein
SMA : supper mesentric artery
IVC : inferior vena cava

Fig. 1b Intraoperative view after pancreaticoduodenectomy with standard lymphadenectomy

適応疾患と標準的術式

本術式の主な適応疾患は, 浸潤性膵管癌をはじめとする膵頭領域の悪性腫瘍 (乳頭部癌, 中・下部胆管癌, 十二指腸癌, 転移性膵腫瘍, ほかの膵悪性腫瘍) である⁸. 最近では, 膵頭部の膵管内乳頭腫瘍, 嚢胞性膵腫瘍や慢性膵炎など, 様々な膵疾患にも適応が拡大されるようになった^{8,9}.

まず, 今日の標準的PDの切除術について言及するが, 手術手順の詳細については成書に譲ることとする. 通常, 腫瘍を含む膵頭部のほかに胃の一部, 十二指腸, 胆嚢および中・下部胆管を切除範囲とし (Fig. 1a), 悪性腫瘍に対するPDであればリンパ節郭清術を併施する⁸. 切除後の術中所見は Fig. 1b に示すとおりである.

膵頭部癌はほかの膵頭領域癌に比べリンパ節や後腹膜結合組織へ早期より進展するため, 拡大郭清を伴うPDが時に必要となる. 1973年 Fortner¹⁰が膵頭部癌に対し regional pancreatectomy を提唱し, 本邦でも永川ら¹¹, 中尾ら¹²が拡大PDを報告して以来, 膵癌に対し拡大手術が積極的に導入されるようになった. まず膵外神経浸潤に対し, 腹腔神経叢・膵頭神経叢・上腸間膜動脈神経叢を徹底的に切除し, さらに大動脈周囲リンパ節を十分に郭清する. 門脈・上腸間膜静脈

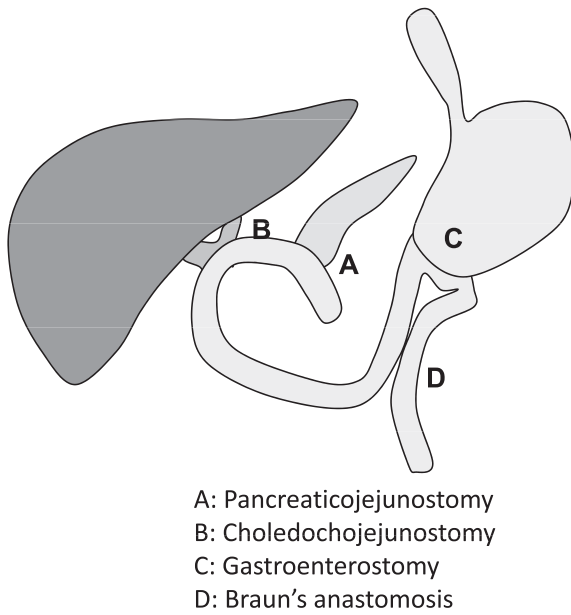


Fig. 2a The institutional standard reconstruction (Child's modified method)

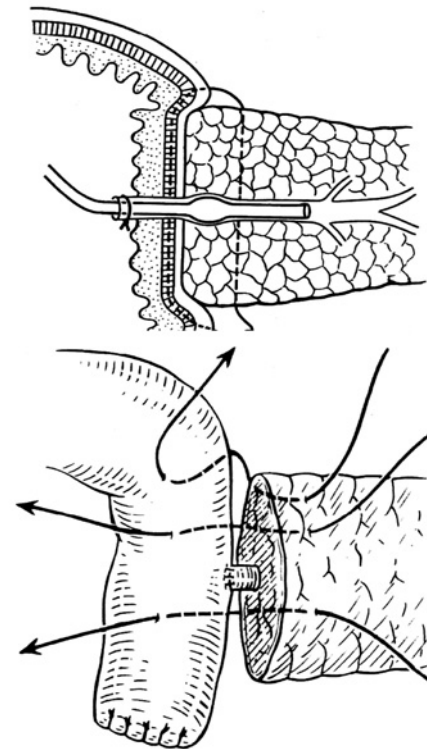


Fig. 2b Pancreaticojejunostomy (Kakita's modified method)

系や動脈系に腫瘍浸潤があれば血管合併切除・再建術を施行する。拡大手術の導入により膵癌の治癒切除率は向上したが、遠隔成績や術後 QOL の観点からその有効性を疑問視する意見が多い。大動脈周囲リンパ節郭清や神経叢郭清については、多くのランダム比較試験 (RCT) で生存率向上に寄与しないと報告されている¹³⁻¹⁵。さらに、上腸間膜動脈神経叢の全周切除後は難治性下痢が必発で QOL の著しい低下を招くため、明らかな浸潤を認めない場合は右半周か全周を温存する傾向にある¹⁶。一方、門脈合併切除については、切除断端および剝離面の癌浸潤を陰性にできる症例に限り現在でも適応と考えられている¹⁷。

術後の消化吸収機能を重視する立場から、胃温存を考慮した機能温存術式が近年急速に普及している。1978年 Traverso & Longmire¹⁸が、全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (pylorus preserving pancreaticoduodenectomy; PPPD) を提唱した。当初、PPPD は術後栄養状態の改善が良好であるが、胃内容排出遅延を高率に合併すると報告されていた¹⁹。近年では、胃内容排出遅延の頻度も PD との間に差がないとする報告が多い^{20,21}。膵癌でも、胃温存による生存率の低下を認めず¹⁷、PPPD が適応されるようになった。最近では、幽門輪より 2~3 cm 口側で胃を切除し幽門輪を温存しない亜全胃温存膵頭十二指腸切除術 (subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy; SSPPD) が考案された。Akizuki²²や Hayashibe²³らは、SSPPD 群と PPPD 群

の間で胃内容排出遅延の頻度や術後栄養指数に差がないことから幽門輪温存は必ずしも必要ではないと考察している。

再建術式の中で膵消化管吻合の吻合法や手術手技については、今日もなお多くの議論がある。膵消化管吻合には膵腸吻合と膵胃吻合があり、さらに膵断端ごと消化管内に陥入する陥入法と、膵管と消化管粘膜を縫合する膵管粘膜吻合法がある。Mckay ら²⁴は膵胃吻合のほうが膵液瘻は低率で安全であったが、その evidence の多くはコホート研究であったとしたのに対し、Wente ら²⁵はすべての RCT で両者間に術後成績の差はないと報告している。一方、膵管粘膜吻合はほかの吻合法に比べ膵液瘻の合併率が低率で術後の膵管開存性が良好とする報告が多く²⁶⁻²⁸、膵管粘膜吻合が最近の主流といえる。

われわれの教室では、Fig. 2a, b のような Child 変法による膵空腸端側吻合を行っている。膵腸吻合は柿田式吻合とし、膵管径に合わせ膵管空腸粘膜吻合法と膵管完全外瘻法を使い分けている²⁹。

PD 術後早期の合併症

膵頭十二指腸切除術後は、膵の広範囲切除や後腹膜組織への組織損傷により生体防御機能の低下を招きや

すい³⁰。PD 術後の合併症は術後早期と術後6カ月以降に大別されるが、今回は早期合併症のみに触れる。

1. 膵液瘻 (PF)

早期合併症の中で重篤かつ重要なものである。腹腔内へ膵液が漏出し、活性化された膵消化酵素が自己消化を引き起こす⁶⁷。リンパ節郭清により露出した動脈は膵液に曝されることで容易に動脈瘤を形成し、術後早期に動脈瘤破裂による腹腔内出血をきたす³¹。術後出血例の死亡率は30~58%と高率で予後不良である³¹。一方、PD 術後は易感染状態であり、ドレナージ不良があれば腹腔内膿瘍へと進展し、時に敗血症へ至る場合もある⁶⁷。PFは致死的な続発性合併症の原因となりうる重要な合併症である。

2. 胃内容排出遅延

PPPDが導入された当初は、経口摂取までに6~8週を要する胃内容排出遅延が高率にみられ最大の課題であったが、最近では術式間で発生率に差はなく²⁰⁻²³、発生そのものもかなり減少している。胃内容排出遅延の発生機序については諸説があるが解明されていない。平田ら³⁰は、胃内容排出遅延を防止する再建手技として1) Child変法に準じた再建配列、2) 再建後の食物通過ルートを体軸に合致させる、ことが重要としており、近年この再建手技に賛同する意見が多い。現在でも胃内容排出遅延は皆無ではないが、通常は保存的な治療で改善がみられ再吻合を要することはまれである。

3. その他

PDの術後早期合併症は、ほかに膵炎、胆管炎、創部感染、胆管空腸縫合不全などがあるが、詳細は成書に譲る。

術後PFの定義と危険因子

術後PFの定義に関する世界共通のコンセンサスはこれまで存在せず、PFの頻度や治療成績の比較検討を行う上でその重要性が指摘されていた^{32,33}。2005年 International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)がPFの定義と重症度分類を提唱した³²。すなわち、術後3日目以降に血清アミラーゼ正常値上限の3倍以上のアミラーゼ活性を示す膵周囲浸出液を認めるものを術後PFと定義した。さらに3段階のGrade分類が示され、重症度が評価できるようになっている (Table 1)。Grade Aは“transient fistula”で

特別な処置を必要としない。Grade B・CはPFによる症候を有し処置を必要とする。とくにGrade Cは重症で手術関連死亡につながる症例もある。

2005年以降、ISGPFの定義とGrade分類に沿った臨床研究が散見され、国際的コンセンサスが得られつつある³³⁻³⁷。最近の報告でPFの合併率は16~32%でほぼ20%前後と考えられ、さらにGrade B・Cについては11~15%と10%前後の報告が多い³³⁻³⁷。

PF発症の危険因子に関する臨床研究は数多くあり、主に患者因子、疾病因子、手術関連因子との関連性から検討されている。最も重要な危険因子は、膵実質障害の少ないsoft pancreasである³³⁻³⁷。Prattら³⁶は、soft pancreasはhard pancreasに比べPFの合併が有意に高率であったと報告し、ほかの報告³³⁻³⁵でも同様の結果であったと考察している。当教室の検討³⁸でも、胆管癌やVater乳頭部癌などのsoft pancreasではPFが高率であったが、膵癌などのhard pancreasでは低率であった。さらに術後に膵管チューブ排液の一日排液量とアミラーゼ活性を測定し両者を掛け合わせたものを残膵活性として算出したところ、膵切離断端の線維化の程度と逆相関し、 10^7 以下ではPFが皆無であった³⁸。その他の因子として、膵管径(3mm以下)、乳頭部腫瘍・十二指腸腫瘍などの背景疾患、そして術中出血量(1,000 mL以上)がある³³⁻³⁸。Prattら³⁶はこれらがGrade B, Cの有意な因子であり、2因子以上が揃えばPF合併の危険率がさらに高まると報告している。soft pancreas症例では周術期管理に注意するとともに、術中の愛護的な操作や術中出血量の減少に努めることが肝要である。

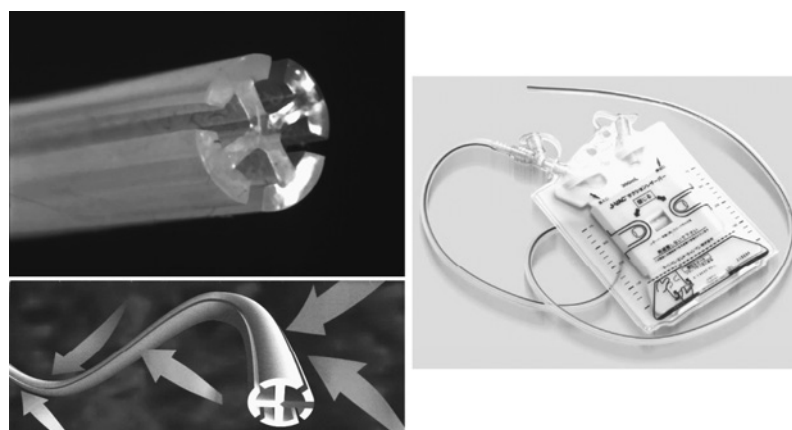
術後PFの診断と治療

術後PFの診断は、発熱(38℃以上)や腹部所見(腹痛や腹部膨満感)に始まり、炎症反応の上昇(白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上、C-reactive proteinの上昇)やドレーンの性状・アミラーゼ値を参考にしてISGPFの定義に沿い行う³²。また、腹部超音波検査や腹部CT検査で膵腸吻合周囲の液体貯留の有無を確認する³²。

膵液瘻治療の原則は保存的な治療である。ISGPF分類のGrade B・Cであれば、有効なドレナージとともに禁食、十分な栄養管理(高カロリー輸液や経腸栄養)、抗菌剤投与が基本である^{32,39}。この中で最も重要なことは、有効なドレナージを行うことである^{32,39}。ドレナージ不良例やPFに起因する膵周囲浸出液貯留例では経皮的ドレナージや再開腹によるドレーン留置

Table 1 Postoperative pancreatic fistula (POPF) grading

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 infections	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/No	Yes/No

Blake drain^R

J-VAC drainage system

Fig. 3 The Blake silicone drain has continuous channels along the sides instead of holes. This channeled design with continuous suction extends the drainage effect over a larger surface area.

が必要となる^{32,39}。また、ドレナージに加え大量生理食塩水や蛋白分解酵素阻害剤による持続洗浄が有効との報告もある⁴⁰。当科では、ドレナージ効率の高く持続吸引が可能な Blake drain^Rを用いている (Fig. 3)。ビーグル犬を用いた膵空腸吻合モデルで Blake drain^Rのドレナージ効率や瘻孔形成の有無を検討したわれわれの基礎的実験では、縫合不全例で優れたドレナージ効果が示され、早期の瘻孔形成に寄与することが示唆された⁴¹。さらに臨床例の検討でも、Blake drain^R群では経皮的ドレナージや再手術の施行例がなく、腹腔内出血が低率で死亡例も認めないことから、Blake drain^Rは PF の治療に適したドレナージと考えている⁴¹ (Table 2)。近年、ドレナージの早期抜去 (術後 3 日以内) が術後感染を低下させ PF の発生を減少させるとの報告⁴²もあるが、PF の治療にドレナージが重要であることは論をまたない。

Somatostatin とその類似化合物は術後 PF の予防効果を期待され、これまで多くの RCT が施行されてきた⁴³⁻⁴⁵。しかし、PF の合併率はプラセボ群とほぼ同等

であり予防的投与は推奨されていない⁴³⁻⁴⁵。また、PF に対する Somatostatin の治療効果についてもその有効性を疑問視する報告が多い⁴⁶。

敗血症や臓器障害を伴う Grade C では、時に再手術を余儀なくされる。外科的治療として、1) 膵周囲の十分なドレナージ、2) 膵腸吻合から膵胃吻合への変更、3) 残膵全摘術などがあるが、全身状態が悪化しておりその予後は不良である^{32,39}。とくに PF 症例における残膵全摘術は、侵襲が大きく難易度も高いことからその選択にあたっては議論が多いところである⁴⁷。

続発性合併症の中で最も重篤なものが腹腔内出血である。一般に予兆出血の段階で造影 CT 検査や血管造影検査を速やかに施行し、血管外漏出や動脈瘤があれば即座に塞栓術を施行する³¹。外科的止血術も塞栓術困難例に対し施行されるが、現在では塞栓術が第一選択である³¹。当教室では過去 10 年間の術後出血は 7.1%であったが、多くの症例に塞栓術が有効で止血不能例にのみ緊急手術が施行された³¹。腹腔内出血の治療は時間との勝負であり、救命を第一に迅速に対処するこ

Table 2 Treatment, complication and mortality for PF

	Blake drain (n=19)	Duple drain (n=14)	
Treatment			
Conservative therapy alone	19	9	P < 0.01
Percutaneous drainage	0	4	P < 0.05
IVR (embolization)	2	5	N.S.
Reoperation	0	5	P < 0.05
Complication			
Intraabdominal bleeding	2	5	P < 0.05
Intraabdominal abscess/sepsis	0	4	P < 0.05
Mortality	0	1	N.S.

N.S.: Not Significant

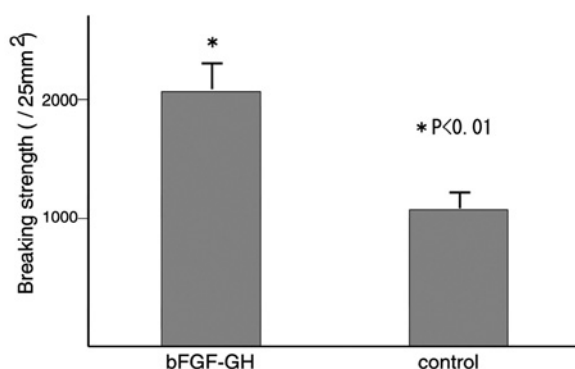


Fig. 4a The breaking strength was significantly higher in the bFGF-GH group than in the GH group.

とが重要である。

PF の治療をめぐる新しい試み

臍頭十二指腸切除術の成否のカギは、術後臍液瘻の克服にあると言っても過言ではない。臍臓外科医にとって臍液瘻ゼロを達成することが理想であるが、手術手技や周術期管理の向上のみでは限界があり、新しい発想が不可欠と思われる。

われわれの教室では、臍液瘻ゼロを達成する方法として二つの仮説を立てた。すなわち、1) 臍空腸吻合の創傷治癒を促進し早期に PF のない強固な吻合を完成する、2) 臍液分泌を術後一定期間完全に抑制する、の2説である。まず、創傷治癒の促進効果を期待し、再生医療における成長因子の徐放化システムを臍腸吻合部へ応用する基礎的実験を行った。

ビーグル犬を用いた臍腸吻合モデルに basic fibroblast growth factor (bFGF) 徐放化システム (bFGF 含浸コラーゲンハイドロゲル: bFGF-GH) を

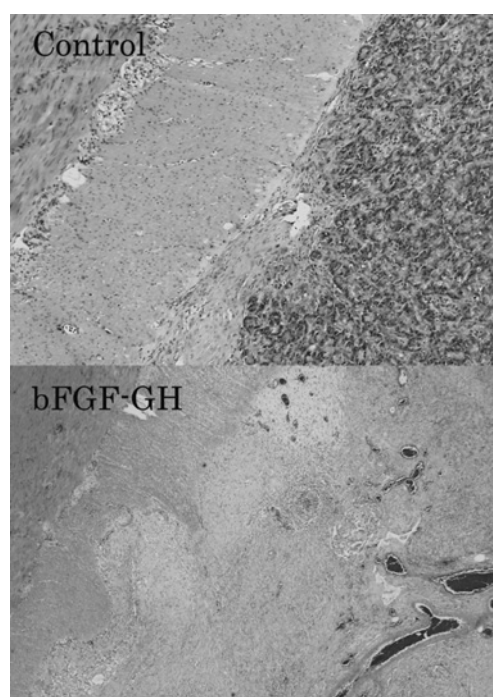


Fig. 4b The border zone of the anastomotic site in the GH group consisted of smaller amounts of granulation tissue than in the bFGF-GH group.

投与し、担体 (ハイドロゲル: GH) 単独との間で術後7日目の吻合部を比較検討した⁴⁸。bFGF-GH 群は GH 群に比べ、有意に吻合強度が高値で組織学的に肉芽組織の増生が顕著であったことから (Fig. 4a, b), 術後早期に強固な吻合が完成されることが示された⁴⁸。さらに詳細な経時的検討では、術後21日目の GH 群は術後7日目の bFGF-GH 群に類似し、術後28日目には両群とも吻合強度、組織像に差を認めなかった (Fig. 5)⁴⁹。すなわち、bFGF-GH の投与は、創傷治癒過程の肉芽期を早期に誘導し短縮させるものと推測された⁴⁹。次に、両群間の創傷治癒過程に質的な差がな

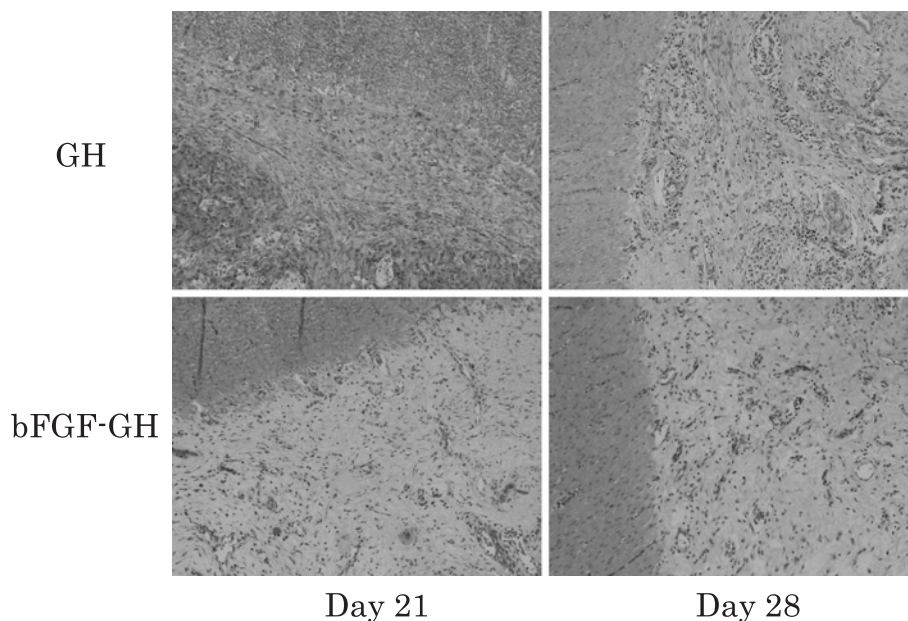


Fig. 5 The GH group on day 21 showed abundant granulation tissue with migrating fibroblasts, inflammatory cells, and capillaries. Marked neovascularization and dense collagen deposition were detected in both groups on day 28.

いかを血管新生や線維芽細胞の apoptosis の観点から検討した⁴⁹。bFGF-GH 群では、創傷治癒の全過程で微小血管密度が有意に高く、さらに術早期より線維芽細胞の誘導が促進される一方で TUNEL Index は高値であった⁴⁹。bFGF-GH 群の吻合部は、豊富な新生血管を有する肉芽組織であると同時にその後の過剰な線維化反応の抑制を期待できる組織であり、bFGF-GH 投与が肉芽組織の血流や線維化の観点から quality of healing の向上に寄与する可能性も期待される⁴⁹。

今後の臨床応用についてはさらなる検討を要するが、このような新たな分野の導入が PF の克服につながるものと期待している。

まとめ

PD は侵襲が大きく危険な術後合併症を伴う術式であるが、今日では安全性が格段に向上した。しかし、Grade B・C の PF は時に重篤となるため、迅速な診断・治療が必要である。今後は PF の完全克服が達成されるよう新たな試みに期待したい。

文献

- Howard JM: Development and progress in resective surgery for pancreatic cancer. *World J Surg* 1999; 23: 901-906.
- Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR: TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779.
- Whipple AO: Pancreaticoduodenectomy for Islet Carcinoma: A Five-Year Follow-Up. *Ann Surg* 1945; 121: 847-852.
- Child CG: 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. *Ann Surg* 1944; 119: 845-855.
- Cattell RB: A technic for pancreaticoduodenal resection. *Surg Clin North Am* 1948; 28: 761.
- Pedrazzoli S, Liessi G, Pasquali C, Ragazzi R, Berselli M, Sperti C: Postoperative pancreatic fistulas: preventing severe complications and reducing reoperation and mortality rate. *Ann Surg* 2009; 249: 97-104.
- Veillette G, Dominguez I, Ferrone C, Thayer SP, McGrath D, Warshaw AL, Fernandez del Castillo C: Implications and management of pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy: the Massachusetts General Hospital experience. *Arch Surg* 2008; 143: 476-481.
- 松野正紀, 渋谷和彦, 砂村真琴, 島村弘宗, 江川新一, 武田和憲: 標準的膵頭十二指腸切除術. *消化器外科* 1999; 22: 1473-1478.
- Schafer M, Mullhaupt B, Clavien PA: Evidence-based pancreatic head resection for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2002; 236: 137-148.
- Fortner JG: Regional resection of cancer of the pancreas: a new surgical approach. *Surgery* 1973; 73: 307-320.
- 永川宅和, 小西孝司, 倉知 圓, 宮崎逸夫: 膵癌手術における後腹膜郭清法; Translateral retroperitoneal approach. *医学のあゆみ* 1979; 111: 339-341.

12. 中尾昭公, 堀沢増雄, 近藤達平, 安藤久実, 岸本若彦, 市原 透, 酒向 猛, 滝本 一, 伊藤信彦: 腸間膜静脈大腿静脈カテーテルバイパス法による門脈合併併全摘術. 手術 1983; 38: 1-6.
13. 柳野正人: 共通プロトコールに基づく膵がんの外科的療法の評価に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集 平成 15 年度版, 2003; pp 288-292.
14. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, Mosca F, Pederzoli P, Pasquali C, Kloepfel G, Dhaene K, Michelassi F: Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. Ann Surg 1998; 228: 508-517.
15. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemore KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH: Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg 2002; 236: 355-366.
16. 川原田嘉文, 長沼達史, 東口高志, 伊佐地秀司: 膵癌治療の変遷と将来: 膵癌取扱い規約の国際化に向けて. 消化器外科 1998; 21: 1025-1037.
17. 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会編: 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006 年版. 2006; pp65-68, 金原出版 東京.
18. Traverso LW, Longmire WP Jr: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 1978; 146: 959-962.
19. Ogata Y, Hishinuma S: The impact of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy on surgical treatment for cancer of the pancreatic head. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9: 223-232.
20. Diener MK, Knaebel HP, Heukauffer C, Antes G, Buchler MW, Seiler CM: A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Ann Surg 2007; 245: 187-200.
21. Karanicolas PJ, Davies E, Kunz R, Briel M, Koka HP, Payne DM, Smith SE, Hsu HP, Lin PW, Bloechle C, Paquet KJ, Guyatt GH: The pylorus: take it or leave it? Systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus standard whipple pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1825-1834.
22. Akizuki E, Kimura Y, Nobuoka T, Imamura M, Nishidate T, Mizuguchi T, Furuhashi T, Hirata K: Prospective nonrandomized comparison between pylorus-preserving and subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy from the perspectives of DGE occurrence and postoperative digestive functions. J Gastrointest Surg 2008; 12: 1185-1192.
23. Hayashibe A, Kameyama M, Shinbo M, Makimoto S: The surgical procedure and clinical results of subtotal stomach preserving pancreaticoduodenectomy (SSPPD) in comparison with pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD). J Surg Oncol 2007; 95: 106-109.
24. McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, Bathe OF, Doig C, Dort J, Vollmer CM Jr, Dixon E: Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 2006; 93: 929-936.
25. Wente MN, Shrikhande SV, Muller MW, Diener MK, Seiler CM, Friess H, Buchler MW: Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis. Am J Surg 2007; 193: 171-183.
26. Kim JH, Yoo BM, Kim JH, Kim WH: Which method should we select for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy? World J Surg 2009; 33: 326-332.
27. Ohwada S, Ogawa T, Kawate S, Tanahashi Y, Iwazaki S, Tomizawa N, Yamada T, Ohya T, Morishita Y: Results of duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy Billroth I type reconstruction in 100 consecutive patients. J Am Coll Surg 2001; 193: 29-35.
28. Tsuji M, Kimura H, Konishi K, Yabushita K, Maeda K, Kuroda Y: Management of continuous anastomosis of pancreatic duct and jejunal mucosa after pancreaticoduodenectomy: historical study of 300 patients. Surgery 1998; 123: 617-621.
29. 相本隆幸, 田尻 孝, 内田英二: 膵頭十二指腸切除術. 消化器外科 NURSING 2007; 12: 36-39.
30. 平田公一, 本間敏男, 木村康利, 山口洋志, 水口 徹, 山口浩司, 古畑智久, 向谷充宏, 桂巻 正: 膵癌術後の QOL の維持および合併症対策. 消化器外科 2005; 28: 177-187.
31. 谷合信彦, 川野陽一, 高橋 翼, 柿沼大輔, 水口義昭, 清水哲也, 吉田 寛, 真々田裕宏, 内田英二, 相本隆幸, 中村慶春, 秋丸琥甫, 村田 智, 田島廣之, 隅崎達夫, 田尻 孝: 消化器外科領域における消化管・腹腔内動脈出血に対する IVR. 日腹部救急医学会誌 2005; 25: 815-820.
32. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. Surgery 2005; 138: 8-13.
33. Pratt WB, Maithe SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr: Clinical and economic validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. Ann Surg 2007; 245: 443-451.
34. Liang TB, Bai XL, Zheng SS: Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: diagnosed according to International Study Group Pancreatic Fistula (ISGPF) definition. Pancreatolgy 2007; 7: 325-331.
35. Reid Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, Traverso LW: Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. J Gastrointest Surg 2007; 11: 1451-1458, discussion 1459.
36. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM Jr: Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. World J Surg 2008; 32: 419-428.
37. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, Scotte M, Triboulet JP, Mariette C, Chiche L, Salame E, Segol P, Pruvot FR, Mauvais F, Roman

- H, Verhaeghe P, Regimbeau JM: Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg* 2009; 197: 702-709.
38. Uchida E, Tajiri T, Nakamura Y, Aimoto T, Naito Z: Relationship between grade of fibrosis in pancreatic stump and postoperative pancreatic exocrine activity after pancreaticoduodenectomy: with special reference to insufficiency of pancreaticointestinal anastomosis. *J Nippon Med Sch* 2002; 69: 549-556.
39. Yeo CJ: Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 913-924.
40. Nakano H, Asakura T, Sakurai J, Koizumi S, Asano T, Watanabe T, Otsubo T: Prophylactic irrigation around a pancreaticojejunostomy for the treatment of a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy in patients with a risky pancreatic remnant. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 717-721.
41. Aimoto T, Uchida E, Nakamura Y, Matsushita A, Katsuno A, Chou K, Kawamoto M, Tani N, Yoshida H, Tajiri T: Efficacy of a Blake drain[®] on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1796-1800.
42. Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, Miyazawa M, Uchiyama K, Yamaue H: Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244: 1-7.
43. Zeng Q, Zhang Q, Han S, Yu Z, Zheng M, Zhou M, Bai J, Jin R: Efficacy of somatostatin and its analogues in prevention of postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreas* 2008; 36: 18-25.
44. Poon RT, Lo SH, Fong D, Fan ST, Wong J: Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002; 183: 42-52.
45. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA: Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232: 419-429.
46. Dorta G: Role of octreotide and somatostatin in the treatment of intestinal fistulae. *Digestion* 1999; 60 Suppl 2: 53-56.
47. Buchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K: Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003; 138: 1310-1314, discussion 1315.
48. Aimoto T, Uchida E, Matsushita A, Tabata Y, Takano T, Miyamoto M, Tajiri T: Controlled release of basic fibroblast growth factor promotes healing of the pancreaticojejunal anastomosis: a novel approach toward zero pancreatic fistula. *Surgery* 2007; 142: 734-740.
49. Katsuno A, Aimoto T, Uchida E, Tabata Y, Miyamoto M, Tajiri T: The controlled release of basic fibroblast growth factor promotes a rapid healing of pancreaticojejunal anastomosis with potent angiogenesis and accelerates apoptosis in granulation tissue. *J Surg Res* 2009; in press.

(受付：2009年6月29日)

(受理：2009年7月15日)