

主論文の要旨

Intermittent Pringle maneuver is unlikely to induce bacterial translocation to the portal vein: a study using bacterium-specific ribosomal RNA-targeted reverse transcription-polymerase chain reaction

間欠的 Pringle 法は門脈血への bacterial translocation を誘発しにくい：
細菌種特異的リボゾーマル RNA を標的とした逆転写 PCR 法を用いた研究

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：榑野 正人 教授)

山口 直哉

【緒言】

1908年に開発された Pringle 法は肝離断の際の出血を軽減するために肝臓外科において多用されている。多くの研究者が Pringle 法は正しく用いれば安全で効果的であると証明している。しかし、この技術は腸間膜還流を遮断し小腸の微細血管ネットワークの圧力を高めるため、門脈への bacterial translocation（以後 BT と略記）を誘引する可能性がある。過去に実験的研究で Pringle 法後に採取された門脈血から細菌を検出した研究はいくつか報告されているが実臨床での研究報告はまだない。したがって人体において Pringle 法が門脈血への BT を本当に引き起こすかどうかは明らかではない。

近年、腸内細菌叢解析のために、従来の培養法に代わって、細菌種特異的リボゾーマル RNA を標的とした逆転写 PCR（以後 RT-PCR と略記）法が広く用いられるようになってきた。この方法を用いて、BT はより容易に、そして定量的に調べられるようになった。

本研究の目的は Pringle 法が本当に門脈血への BT を惹起するかどうかを、RT-PCR 法を用いて評価し、肝臓手術における Pringle 法の安全性を検討することである。

【対象と方法】

【患者】

本研究は当院で胆道再建を伴う肝切除を予定された胆道悪性疾患の患者を対象とした。

すべての患者は術前には普段どおりの食生活を取り、経静脈的、もしくは経腸的栄養補助剤は使用しなかった。黄疸のある患者は術前に減黄処置を施行した。周術期には適切な予防的抗生剤の投与を行った。

【手術】

肝切除術は血清ビリルビン値が 2mg/dL 以下に減少したのちに施行した。肝離断は Pringle 法（15分もしくは20分の肝流入血遮断と5分の遮断中断のサイクル）のもとにおこなった。

【門脈血採取と菌の検出】

門脈血採取はすべての患者に対して術中3回採取した。最初の採取（PV-1）は開腹直後である。2回目の門脈血採取（PV-2）は肝十二指腸間膜の郭清の後である。3回目の採取（PV-3）は肝離断が終了した後、胆道再建を行う直前に行った。菌の混入を回避するために PV-2 と PV-3 を採取するときには生理食塩水で腹腔内洗浄したのちに施行した。採取された門脈血内の細菌の検出には RT-PCR 法を用いた。

【結果】

【患者背景】

本研究に登録された50名において、男性は30名、女性は20名であった。平均年齢は69±9歳であった。48名は閉塞性黄疸に対して術前にドレナージ治療を受けた。平均手術時間は591±104分であり、出血量は979±662mLであった。肝流入血総遮断時

間は 86±26 分であった。

【RT-PCR 法により検出された門脈血菌血症の発生】

RT-PCR 法を用いて門脈血に細菌が検出されたものは 50 名のうち 11 名であった(表 1)。細菌検出率に関しては PV-1 (8%=4 例)、PV-2 (14%=7 例)、PV-3 (14%=7 例)の間において有意差を認めなかった。

偏性嫌気性菌は 11 名で検出され多数を占めていた。通性嫌気性菌や好気性菌が検出されたのは 3 名のみであった。検出された菌量は極めて少数であった (表 1)。

【PV-3 陽性患者と PV-3 陰性患者の比較】

肝離断終了後に採取された門脈血 (PV-3) に菌が検出された群 (PV-3 陽性群) と検出されなかった群 (PV-3 陰性群) において種々の術前・術中因子を比較したが、両群間でこれらの因子に有意差を認めなかった (表 2)。

また、術後感染性合併症の発生との相関も評価され、感染性合併症を併発したものは 25 名であったが、両群間で発生率に有意差を認めなかった (表 3)。

【肝流入血総遮断時間と術後経過との関係】

50 名の患者を肝流入血総遮断時間中央値 81 分で分けて短時間群と長時間群の 2 群に分けた。両群間の比較検討では、手術時間は長時間群で優位に長かったが、出血量は有意差を認めなかった。また PV-3 細菌陽性率も有意差を認めなかった (表 4)。

また術後合併症発生率において、両群間で有意差を認めなかった。

【考察】

今日、肝臓手術において Pringle 法は広く用いられているが腸管血流のうっ滞などにより BT を誘発するのではないかと考えられている。しかし門脈血への BT を評価したものは過去には実験研究しかなかった。本研究では、非常に感度の高い RT-PCR 法を用いてさえも、門脈血での細菌検出が非常に起こりにくいことを証明した。さらに Pringle 法を施行する前後で細菌検出率が近似していたことは、Pringle 法は門脈血への BT を誘発するとは言えないことを強く示唆しているといえる。

もう一つ重要なことは、Pringle 法を用いた肝離断後の門脈血菌血症は術後感染性合併症に関連しなかったということである。この結果は腸間膜リンパ節への BT が術後感染性合併症と強く関連があるという我々の過去の研究とは対照的である。これらの相違は、以下の 2 点で説明できる可能性がある。第一に、PV-2 と PV-3 における細菌陽性率が同じであったことから、Pringle 法後の門脈血菌血症は真の BT に起因するものではないという可能性があげられる。第二に、門脈血に検出された菌数が極めて小さいことである。この少数の菌は肝内網内系で捕らわれ、術後の感染性合併症に大きな影響を及ぼさないのではないかと考えられる。

また PV-1 サンプルのいくつかに細菌が検出されたことは、常に門脈血にはごく少量の菌が侵入することがある可能性が示唆される。興味深い研究に、RT-PCR 法を用いた研究で、糖尿病患者の末梢血での菌検出率は健康な人の末梢血からの検出率の 7 倍高かったという報告がある。これらの結果から推測するに体内循環系への BT は健

康な人でもごくまれに起こっているが、ある種の疾病や健康状態の人にはしばしば起こっているのではないかということである。しかし、その菌量は少量のため網内系でトラップされるため、臨床経過には影響を及ぼさないのかもしれない。

本研究では肝流入血総遮断時間は術後合併症発生率に影響しないことを証明した。本研究での肝流入血総遮断時間は平均値 86 分とやや長かったが、これは我々が複雑な肝門部胆管癌に対して肝切除を多く行っているからである。

【結論】

Pringle 法は門脈血流への BT を誘発するとはいえず、長時間の遮断時間が要求される複雑な肝切除症例においても安全で有用である。