

[PRESS RELEASE]

2013年6月14日  
東京大学医学部附属病院

## 膵臓手術で発生する「膵液の漏れ」を可視化する蛍光イメージング法を開発 — 消化器手術の「見えざる敵」に挑む新技術 —

膵臓手術に際して、致死的な合併症につながる可能性のある「膵液漏」(用語解説1・2)を予防し、安全に術後管理を行う方法を確認することは、消化器外科に残された最大の課題です。この課題を解決するためには、無色透明である膵液を可視化して、膵液漏出の有無や漏出箇所を手術中に正確に検出する技術の開発が必要です。

東京大学医学部附属病院と医学系研究科の研究グループでは、膵液中の蛋白分解酵素(キモトリプシン)と反応して、速やかに緑色の蛍光を発するプローブを作成することに世界で初めて成功しました。このプローブを、患者さんの膵臓の断端(手術でがんを切除した際の切り口)を転写した濾紙に噴霧し、濾紙に青色光を照射しながら黄色のフィルターを通して観察して、緑色に発光している部位があるかどうかを調べることで、膵液漏出の有無や漏出箇所を手術中に同定することができました。さらに、手術後にドレーン

(体液を体外に排出する管、用語解説3)から流出する体液中の蛋白分解酵素活性を測定することにより、膵液漏が重症化するリスクを評価することができました。

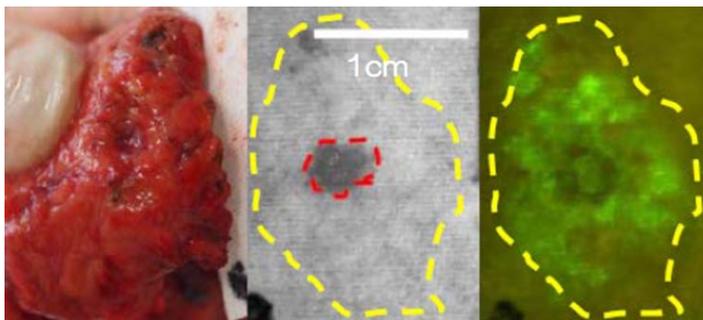
このプローブを患者さんの体内に直接噴霧することはまだできませんが、上記の技術を応用することにより、手術中に膵液の漏出部位を閉鎖して膵液漏を予防することや膵液漏の重症度に応じて適切な術後管理を行うことが可能になると期待されます。

この研究成果は、British Journal of Surgeryオンライン版にて、6月13日(英国時間)に発表されました。

なお、このプローブの開発は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業・研究加速課題(光機能性プローブによるin vivo微小がん検出プロジェクト)として行いました。

(図)

- 左：膵臓の断端
- 中：膵断端を転写した濾紙(赤線は膵液を流す主膵管の断端)
- 右：蛍光イメージング(主膵管以外の部位からも膵液が漏れている)



## 【発表者】

石沢 武彰

(東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 特任講師(病院) [助教])

國土 典宏

(東京大学大学院 医学系研究科 肝胆膵外科学 教授)

山下 俊

(東京大学大学院 医学系研究科 肝胆膵外科学 大学院生)

浦野 泰照

(東京大学大学院 医学系研究科 生体情報学 教授)

## 【研究の背景】

膵切除術は、膵臓や胆管の腫瘍に対して根治が期待できるほぼ唯一の治療法として普及しています。日本では年間 10,000 件以上の膵手術が行われており、近年さらに手術件数が増加しています。しかし、手術技術が進歩した今日でも、膵切除後の「膵液漏」が 10-50% の頻度で発生すると報告されています。膵液には蛋白分解酵素が豊富に含まれているため、膵液漏が起きると患者自身の組織が傷害を受け、細菌感染が重症化するほか、動脈の切り口が破綻して大出血をきたし、急変・死亡に至る可能性もあります。

膵液漏を予防できない最大の理由は、膵液が無色透明であるため、膵液漏の有無や漏出箇所を手術中に正確に同定できないことにあります。また、蛋白分解酵素の活性に基づいて膵液漏の重症度を評価する方法が確立していないことも、安全かつ効率的な術後管理を困難にしていると考えられます。

## 【研究の内容】

今回、膵液中の蛋白分解酵素の一つであるキモトリプシン (chymotrypsin) と反応し、速やかに緑色の蛍光を発する蛍光プローブ (glutaryl-phenylalanine hydroxymethyl rhodamine green、キモトリプシンプローブ) の合成に成功しました。

手術中に、「膵臓の断端を転写した濾紙」あるいは「切除標本」にキモトリプシンプローブを噴霧してイメージング(445~490 nmの青色光を照射し黄色のフィルターを付けて観察)を行うことにより、膵液漏出の有無とその部位を描出すると同時に、蛋白分解酵素の活性を評価して術後膵液漏発生のリスクを評価することができました。この技術を応用すると、手術中に膵液の漏出部位を閉鎖して膵液漏を防止したり、活性の強い膵液の漏出が予想される患者では嚴重に腹腔ドレーン(用語解説3)を留置して重症化を回避したりすることが可能になると期待されます。

キモトリプシンプローブを用いることで、手術後にドレーンから出る体液中の蛋白分解酵素活性を迅速に測定することができました。これにより、手術後に「ドレーンを安全に抜去可能か、あるいはまだ留置しておくべきか」について、患者のベッドサイドで正確に判断することが可能になり、在院日数の短縮や医療費の節減に寄与すると予想されます。

## 【用語解説】

### 1 膵液

膵臓で生成され十二指腸に分泌される消化液。糖、脂質、蛋白質を分解する消化酵素を多く含む。

### 2 膵液漏

膵臓手術に際して、膵臓の断面や、膵臓と腸管をつなぎ合わせた部位（吻合部：ふんごうぶ）から膵液が漏ること。

### 3 腹腔ドレーン

臓器の切除部や吻合部に貯留する体液を体外に導き出すためのチューブ

## 【発表雑誌】

雑誌名： British Journal of Surgery

※オンライン版にて、6月13日（英国時間）に発表されました。

論文名：“Visualization of the leakage of pancreatic juice using a chymotrypsin-activated fluorescent probe”

論文 URL： <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.9185/abstract>

## 【参考 URL】

British Journal of Surgery ホームページ <http://www.bjs.co.uk/view/index.html>

---

### 《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科

特任講師（病院）[助教] 石沢 武彰

電話：03-3815-5411（代表）（PHS：37129）

FAX：03-5684-3989

E-mail：tish-tky@umin.ac.jp

### 《蛍光プローブに関するお問合せ先》

東京大学大学院医学系研究科 生体情報学分野

教授 浦野 泰照

電話：03-5841-3601（直通）

FAX：03-5841-3563

E-mail：uranokun@m.u-tokyo.ac.jp

### 《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

---