日消外会誌　8（2）：96～102，1975年

— 原　著 —

同種膵十二指腸移植長期生存犬における内分泌機能の変動に関する研究

京都大学外科第1講座
中瀬　明　山下英正　肥後昌五郎
粟原孝一郎　加藤敞司　小野博通
本庄一夫

ENDOCRINE FUNCTION IN LONG-TERM SURVIVORS WITH HOMOTRANSPLANTATION OF THE CANINE PANCREAS AND DUODENUM

Akira NAKASE, Eisei YAMASHITA, Shogoro HIGO, Koichiro KURIHARA, Keiji KATO, Hiromichi ONO and Ichio HONJO
The First Department of Surgery, Kyoto University Medical School

膵全切除犬にたいし同種膵十二指腸移植を行い移植後約1カ月以上生存した実験例について移植膵内分泌機能の変動を追究するとともに犠牲剖検による組織学的検索を平行して行つた．その最長例は281日生存した．移植後イムランの投与によつて急性出血性膵壊死を主体とする拒否反応を抑制してもラ氏島は術後約1カ月で萎縮性変性を示し最長生存例では移植膵の線維化，小動脈の内膜の肥厚とともにラ氏島は消失した．またこのような移植膵内分泌機能低下の推移はトルブタマイドテストによく反映された．

はじめに

膵臓移植に関する実験的研究は古くよりおこなわれており，その内外分泌機能に関する報告は多い．しかし，それらの成績は移植後比較的短期間のものが多く，移植膵機能の長期観察例はほとんどない現状である．ここでは同種膵十二指腸移植後約1カ月以上生存し，犠牲剖検によつて移植膵の組織学的所見が検索された実験例をえらび，移植膵内分泌機能の変動について若干の考察を試みた．われわれの得た同種膵十二指腸移植最長生存犬は281日生存後，犠牲剖検に供したものである．

（A）実験方法

1）同種膵十二指腸移植手技

1）Graft の採取

両性雑種成犬を用い血液型は考慮しなかつた．ネンブタール麻酔下，正中切開で開腹しまず十二指腸付着部を残して膵の両葉末端を切除し，ついで十二指腸を膵付着部より約3cm肛側で切断し十二指腸間膜の切離をすすめながら総胆管を結紮切離した．十二指腸を幽門に近く切断し断端を二層に縫合閉鎖した．ついで脾動脈，左胃動脈を結紮切断しながら腹腔動脈を起始部まで剝離し，上腸間膜静脈を上膵十二指腸静脈流入部のすぐ腸側で，固有肝動脈を肝門部の近くで結紮切断した．ついで門脈を切断し腹腔動脈を起始部で切断してグラフトを採取した．グラフトの腹腔動脈よりビニールチューブを挿入しヘパリン加生理的食塩水約60ccで灌流してグラフト内血液を完全に流出せしめた．グラフト採取所要時間は約30分である．

2）Recipient の準備

グラフトの採取に平行して膵十二指腸動静脈を損傷することなく recipient の膵全切除を行い，ついで異所膵の有無を調べてから下大静脈を腎静脈の直下から約3cmにわたり全周周囲より剝離し，ついで右総腸骨動脈をで

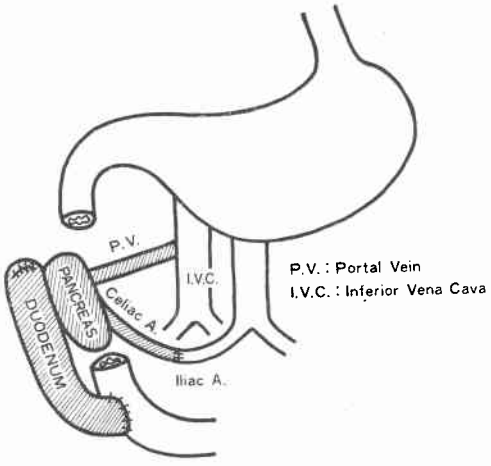


図1　膵十二指腸移植術式

きるだけ末梢まで周囲より剝離した

3) Graft の移植（図1）.

剝離した下大静脈右側壁に中心がくるように血管鉗子をかけ静脈壁を剪除して血管鉗子をかけたグラフト門脈と端側に手縫で吻合した．あらかじめ門脈断端に傾斜をつけ下大静脈と門脈のなす角が鈍になるようにする．ついで総腸骨動脈の末梢側を結紮，中枢側には鉗子をかけて切断しグラフト腹腔動脈と吻合器を用いて端々に吻合した．吻合所要時間は約30分，グラフトの阻血時間は平均45分である．ついでグラフトの十二指腸肛側をrecipientの十二指腸に端側に吻合した．術中輸液としてdonerより採血した血液 300ccと5％フルクトン 500ccを用いた．

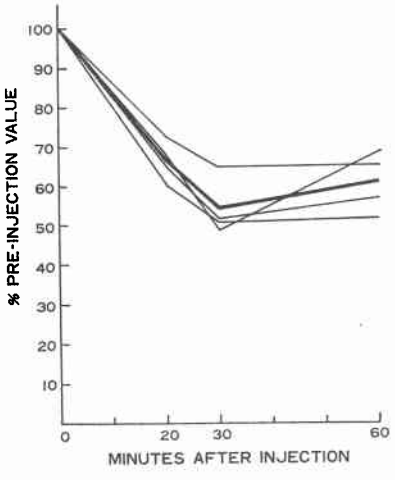


図2　Tolbutamide test

2) 免疫抑制

主としてAzathioprineを用い，ときにsteroidを併用した．術当日よりImuran 6～8 mg/kgを投与し白血球数を目安にしてその量を加減した．

3) 内分泌機能検査

1) 早朝空腹時血糖値の測定，2) ブドー糖負荷試験，3) トルブタマイド試験とともに組織学的検討を平行して行つた．ブドー糖負荷試験は50％ブドー糖0.5 g/kgを静注し耐糖曲線を求めた．トルブタマイド試験は早朝空腹時に20mg/kgのNa-Tolbutamideを静注した．正常犬のトルブタマイドテストは図2の如くで，その平均値は太線で示される．

（B）実験成績

手技上の失敗とか手術侵襲より回復しないまま死亡したものを除き3日以上生存した犬の平均生存日数はイムラン非投与の第1群で11.3日，イムラン投与の第2群で42.3日である．生存日数および死因は表1に示した．

表1　同種膵十二指腸移植

	症例	生存日数	死因
第I群（イムラン使用せず）	No. 1	20	拒否
	No. 2	7	出血
	No. 3	13	拒否
	No. 4	13	〃
	No. 5	13	〃
	No. 6	5	肺炎
	No. 7	7	拒否
	No. 8	12	拒否
	平均	11.3	
第II群（イムラン使用）	No. 9	32	犠牲剖検
	No. 10	26	肺炎
	No. 11	21	腸重積
	No. 12	29	犠牲剖検
	No. 13	12	拒否
	No. 14	281	犠牲剖検
	No. 15	10	拒否
	No. 16	9	拒否
	No. 17	3	静脈血栓
	No. 18	51	犠牲剖検
	No. 19	17	腸重積
	No. 20	16	ヂステンパー
	平均	42.3	

これらの症例のうち比較的長期間生存し，犠牲剖検によつて移植膵の組織学的検査を施行しえた症例はNo. 9，No. 12およびNo. 14の3例である．

1) No. 9：術後32日目に犠牲剖検に供した．図3は術後の空腹時血糖値，白血球数，イムラン投与量である．図4はその経過中のブドー糖負荷試験，図5はトル

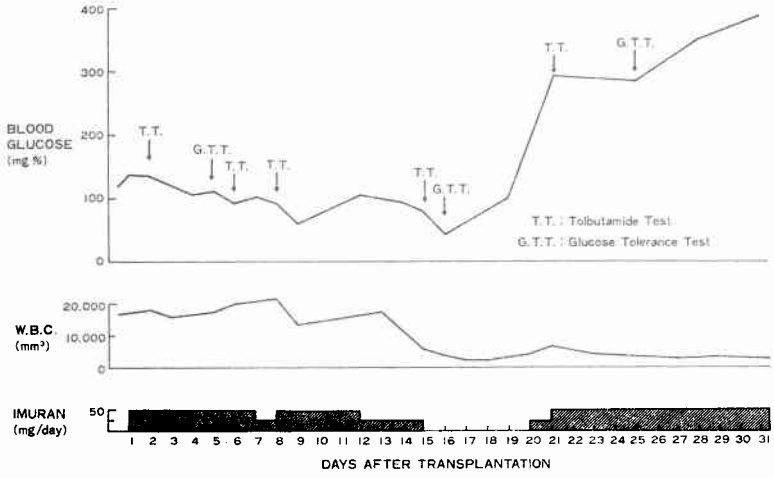


図3　Blood glucose level following transplantation (No. 9)

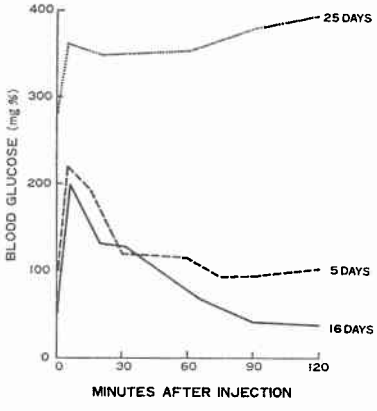


図4　Glucose tolerance test (No. 9)

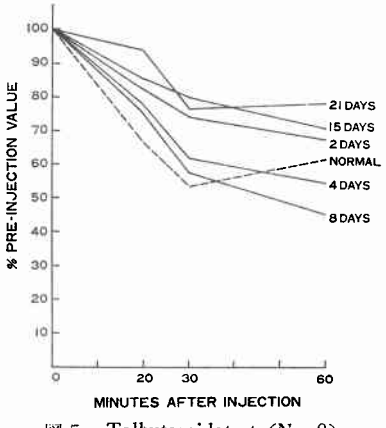


図5　Tolbutamidetest (No. 9)

ブタマイド試験である．

術後15日目に白血球数が5000に減少したためイムランの投与を一時中止したところ血糖値はその後しだいに上昇し20日目より再びイムランを投与したが血糖値はさらに上昇して下降の傾向を示さなかつた．術後16日目のブドー糖負荷試験は正常であるが，15日目のトルブタマイド試験は21日目のものと同様にすでに異常曲線を示している．

屠殺時，グラフトは肉眼的にほぼ正常であり，血管吻合は動静脈とも開存していたが，組織学的に外分泌細胞はやや粗糙でラ氏島には萎縮性変性がみられた（**写真1**）．間質には小円形細胞浸潤，出血が比較的著明で線維化が中等度にみられ，導管はほぼ正常，小動脈は内膜の肥厚はなく中膜はほぼ正常，外膜は部分的に断裂し小円

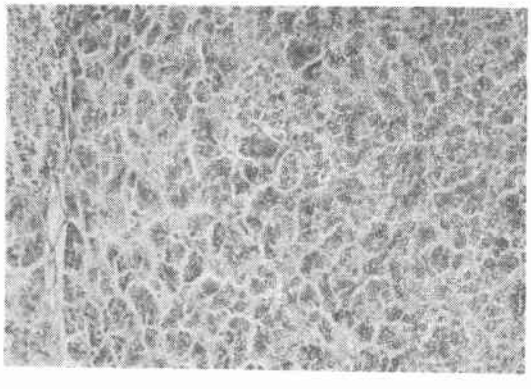


写真　1

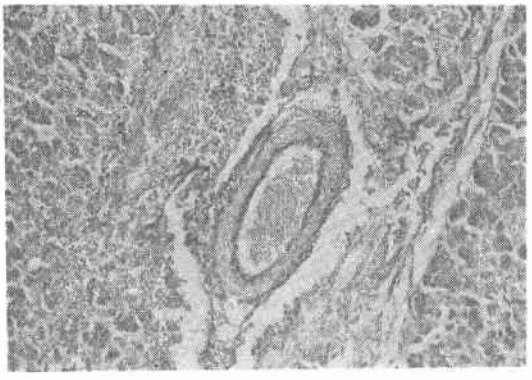


写真　2

形細胞浸潤がみられた（**写真2**）.

2)　No. 12：術後26日目のトルブタマイドテストに異常がみられたため29日目の空腹時血糖値は90mg/dlであつたが犠牲剖検に供した．**図6**は術後の血糖値，白血球数，イムラン投与量の推移であり，**図7**は経過中のトルブタマイドテストである．

屠殺時，グラフトは肉眼的にほぼ正常で，動静脈吻合はともに開存していたが，組織学的に外分泌細胞はやや粗糙で，ラ氏島には軽度な萎縮性変性がみられた（**写真3**）.間質には軽度な小円形細胞浸潤と線維化がみられ，導管は正常で小動脈には内膜の肥厚はなく中膜も正常，外膜は部分的に断裂し小円形細胞浸潤がみられた．

3)　No. 14：移植後 281日目に犠牲剖検に供した．**図8**は術後の血糖値，白血球数，イムラン投与量で，術後早期にはイムランを体重1kg当り7～10mg投与したが20日目からは 1.7mgで維持した．血糖値は 260日までほぼ正常であつたがその後しだいに上昇した．**図9**は術後のブドー糖負荷試験，**図10**はトルブタマイドテストの変動

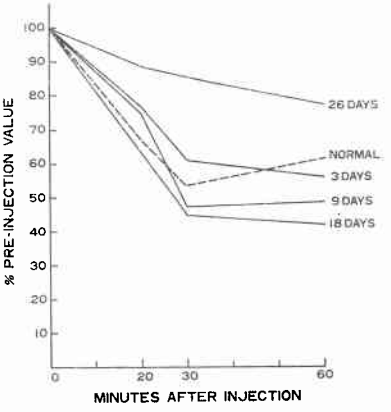


図7　Tolbutamide test (No. 12)

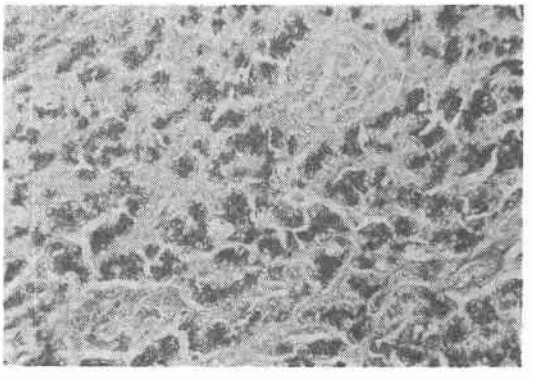


写真　3

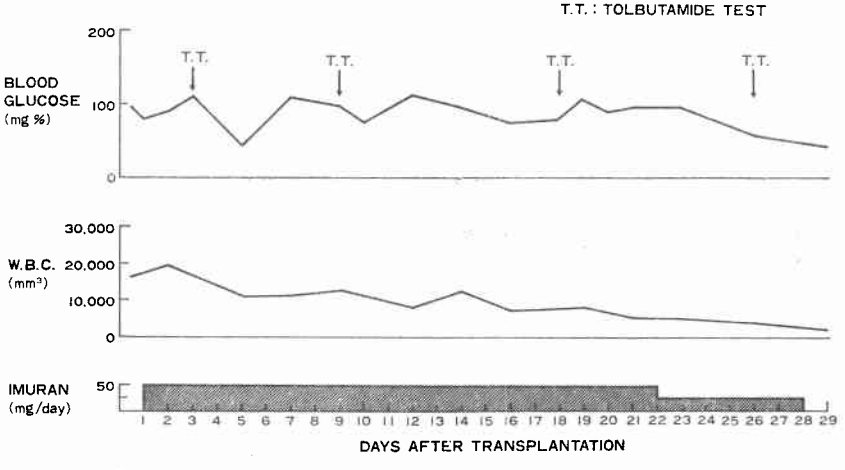


図6　Blood glucose level following transplantation (No. 12)

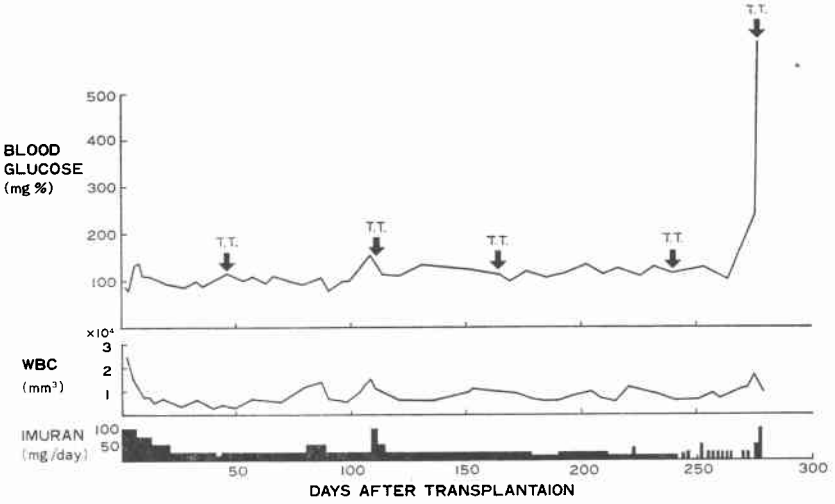


図8　Blood glucose level following transplantation (No. 14)

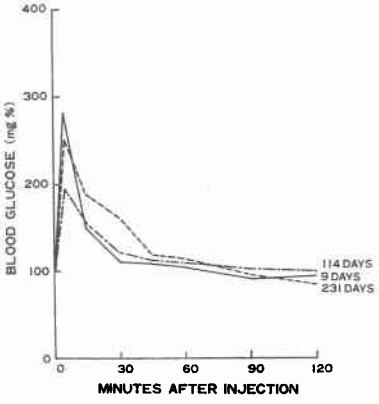


図9　Glucose tolerance test (No. 14)

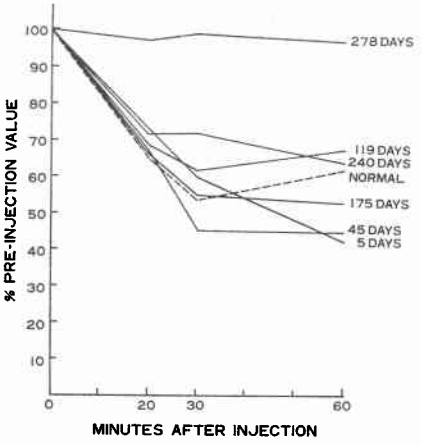


図10　Tolbutamide test (No. 14)

である．231日目のブドー糖負荷試験はほぼ正常であるが，240日目のトルブタマイドテストは空腹時血糖値は正常であつたが，すでに異常曲線を示している．

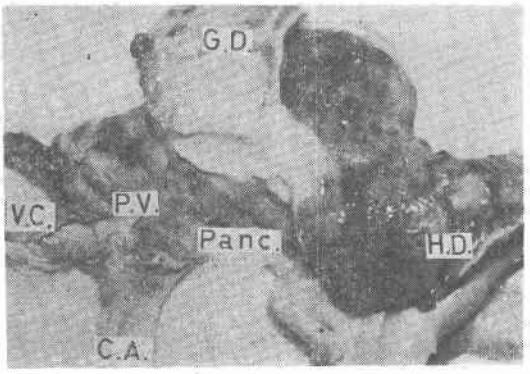
屠殺時の肉眼的所見は**写真4**のごとくで，膵は萎縮硬化してわずかに残存するのみであるが，主膵管は開存し血管吻合も動静脈とも開存していた．腸管吻合には異常はみられない．

組織学的には著明な間質の増生がみられ，膵実質は分断されて島状となつてわずかに残存するのみであるが外分泌細胞にはチモーゲン顆粒が認められる．ラ氏島は見出しえなかつた（**写真5**）.間質は小円形細胞の浸潤が軽度で，線維化が非常に著明であり，導管はほぼ正常，小動脈は内膜の肥厚がきわめて特徴的で中膜はほぼ正常，外膜のとくに外周は間質の線維性結合織と区別し難くなつていた（**写真6**）．

（C）考案

膵移植の研究は1927年 Gayet[1] ら，1929年 Houssay[2] らによつて始められ，1957年 Lichtenstein[4] ら，1959年 Brooks[4] らが最初の長期生着をめざした実験を行つている．

その後，Reemtsma[5][6] ら，Bergan[7] ら，Seddon[8] らによつて進められ，1962年 Dejode & Howard[9] らは膵を十二指腸とともに鼡径部に，1965年太田らは腹腔内に移植することに成功した．著者らの方法の特徴は，1）膵



Panc. グラフト膵
G.D. グラフト十二指腸　　H.D. ホスト十二指腸
P.V. グラフト門脈　　V.C. ホスト下大静脈
C.A. グラフト腹腔動脈

写真　4

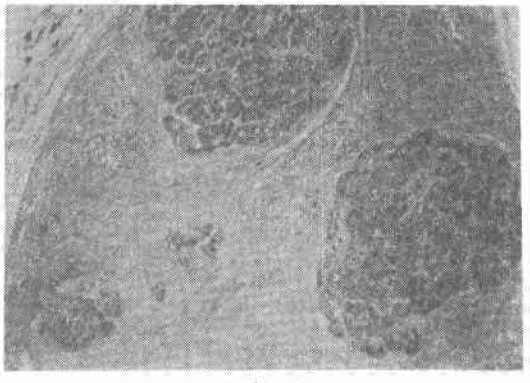


写真　5

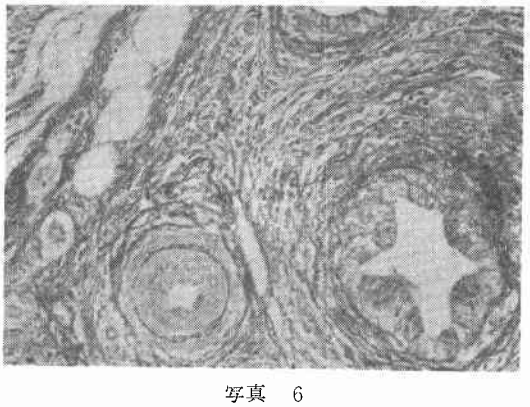


写真　6

頭部（全膵の約50%）を十二指腸とともに腹腔内に移植し，2) Graft 門脈を recipient の下大静脈に吻合するところにある．犬膵の両葉末端は解剖学的に固定が不充分で移植後屈曲して循環障害に陥り易いからあらかじめ切除した．また Graft 門脈の切断線を斜にして recipient の下大静脈に吻合すると膵静脈血の還流が円滑となる．

また移植膵内分泌機能を長く維持するためには膵液をなんらかの形で誘導する必要がある．われわれの膵管結紮実験では術後1カ月ですでに著明な膵の線維化がみられ，2カ月では鉛筆状にまで萎縮硬化した．この際，組織学的にラ氏島細胞は増生した間質にとりかこまれて残存しているが，その数は少なく，またラ氏島を構成する細胞数の減少がみられている．またこのような膵では膵循環血流量の低下による機能低下も考えられており膵内分泌機能の移植を目的とする場合でも膵液の処理が重要である．この方法としては膵液を腹腔外に誘導する外瘻法と，膵を十二指腸とともに移植し recipient の十二指腸との間に吻合を行う内瘻法とがあるが前者の方法では電解質の喪失とか感染の機会が多いために長期に生存しえない場合が多い．

膵移植犬の糖質代謝は拒否反応がある程度にまで進行しない限りほぼ正常に維持され，空腹時血糖値は正常域にあり，経静脈性に投与されたブドー糖やトルブタマイドにもよく反応する．

われわれの術式による膵移植では移植膵は完全に denervate されており，しかも膵静脈血は肝を by-pass して直接体循環に還流するが，移植膵が正常である限り移植膵の糖質代謝は正常犬に比しほとんど有意の差はみられなかつた．しかしながら拒否反応の進行とともに，まずトルブタマイドテストに，ついでブドー糖負荷試験に異常がみられ，その最終段階に近く血糖値の急上昇がみられた．

No. 9犬では移植後16日目の血糖値は45mg/dlでありブドー糖負荷試験も正常であつたが，その前日の15日目のトルブタマイドテストではすでに異常がみとめられている．その後，血糖値が急上昇したため32日目に屠殺したが組織学的に出血性膵壊死をともなつた拒否反応の像がみられた．これは16日目よりイムランの投与を中断したためと考えられる．そこでトルブタマイドテストが拒否反応の進行をどの程度早期に反映しうるかを知るため，No. 12犬では26日目にトルブタマイドテストの異常がみられたため29日目に屠殺したが，組織学的に拒否反応の像は前者に比しはるかに軽度であつた．しかし膵ラ氏島細胞に軽度な萎縮性変性がみられ膵内分泌細胞においても膵外分泌細胞とほぼ同様に拒否反応が進行するものと考えられた．すなわち両実験例では膵管はいずれも開存

し膵線維化は軽度で，動静脈吻合もともに開存していたから，このラ氏島細胞の組織学的変化は二次的変化ではなく，ラ氏島細胞自体の拒否反応によるものと考えられる．

No. 14犬は血糖値の急上昇をきたしたために 281日生存後屠殺したがその組織所見は間質の増生と小動脈の内膜の肥厚を特徴とし，小円形細胞の浸潤は少なく，出血性膵壊死の像はみられなかつた．No. 14犬におけるトルブタマイドテストでは術後約 200日頃まではほぼ正常であるが，その後しだいに内分泌機能の低下が示唆されている．これはきわめて潜在的に進行した移植膵の線維化と小動脈内膜の肥厚，ラ氏島数の減少などの組織所見を反映したものと考えられる．すなわち，イムランによる免疫抑制では出血性壊死などを主体とする急性期の拒否反応を抑制しえても，きわめて慢性的に進行する膵内外分泌機能の低下は避け得られないものと考えられた．

結　語

1)　犬を用いて同種膵十二指腸移植を行いイムランによる免疫抑制によつて長期生存犬をうることができた．その最長例は 281日生存した．

2)　膵移植犬の糖代謝は拒否反応がある程度にまで進行しないかぎりほぼ正常に保たれる．

3)　経過中にイムランの投与を中止すると急性出血性膵壊死を主体とする拒否反応が発現し，組織学的にラ氏島が存在してもその内分泌機能は低下する．

4)　イムランの投与によつて急性期の拒否反応を抑制しえてもラ氏島細胞は拒否反応のために萎縮性変性に陥り，移植犬の血糖値がたとえ正常域に維持されていても，その機能低下はトルブタマイドテストによつて証明される．

このテストはブドー糖負荷試験よりも鋭敏である．

5)　281日生存犬では膵の線維化と小動脈の内膜の肥厚，ラ氏島細胞数の減少などのために移植後 200日目頃より内分泌機能はしだいに低下しその機能低下はトルブタマイドテストによつてよく反映された．

文　献

1) Gayet, R. and Guillaumie, M.M.: La régulation de la sécrétion interne pancreatique par un processus humoral, demontrée par des transplantations de pancreas. C. rend. Soc. Biol., **97**: 1613—1614, 1927.
2) Houssay, B.A.: Technique de la greffe pancréaticoduodénale au cou. C. rend. Soc. Biol., **100**: 138—140, 1929.
3) Lichtenstein, I.L. and Barshak, R.M.: Experimental transplantation of the pancreas in dogs. J. internat. Coll. Surg., **28**: 1—6, 1957.
4) Brooks, J.R. and Gifford, G.H.: Pancratic homotransplantation. Transpl. Bull., **6**: 100—103, 1959.
5) Lucas, J.F., Rogers, R.E. and Reemtsma, K.: Homologous pancreatic transplantation in dogs. Report of a new techniques and studies of endocrine function. Surg. Forum., **13**: 314—315, 1962.
6) Reemtsma, K., Lucas, J.F., Rogers, R.E., Schmidt, F.E. and Davis, F.H.: Islet cell function of the transplanted canine pancreas. Ann. Surg., **158**: 645—654, 1963.
7) Bergan, J.J., Hoehn, J.G., Porter, N. and Lawrence, D.: Total pancreatic allografts in pancreatectomized dogs. Arch. Surg., **90**: 521—526, 1965.
8) Seddon, J.A. and Howard, J.M.: The endocrine function of the homotransplanted pancreas. Surgery., **59**: 226—234, 1966.
9) Dejode, L.R. and Howard, J.M.: Studies in pancreaticoduodenal homotransplantation. Surg. Gyn. Obst., **114**: 553—558, 1962.
10) 太田和夫：イヌにおける膵移植手技．移植．1：56—60，1966.