

特別講演

膵全別の臨床

京都大学外科第一講座
中 瀬 明

TOTAL PANCREATECTOMY

Akira NAKASE

The 1st Department of Surgery, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. Ichio Honjo)

はじめに

膵全別は1943年 Rockey によつて最初に行われ、わが国では1949年の本庄の症例が第1例である。その後1972年¹⁾の膵全別に関するわが国集計や、1974年²⁾の膵癌に関する本庄の集計では現在までに約70例の膵全別がすでにわが国で施行されており、本術式は日常的に行われる手術ではないにしても最近はある程度、普遍的に行われている現状である。ここでは膵全別術の手術手技、各疾患にたいする成績と適応、術後管理などについて、とくに臨床的立場からその要点を述べてみたい。

1. 手術手技、手術死亡率について

膵全別では必ずしも膵を一塊として切除する必要はなく症例によつては上腸間膜静脈の走行に沿つて膵をまず横断し、膵頭部と膵体尾部を分けて切除する方が容易な場合もあるが悪性疾患を対象とする場合は原則的には膵を脾とともに一塊として切除する方が望ましい。胃は幽門側³⁾を同時に切除するが残胃の血行を保つため左胃動脈はなるべく温存する。

手術操作の最初の段階は膵頭十二指腸切除術と同様である。まず後腹膜腔よりの膵頭十二指腸の授動を下空静脈の前面を越えて上腸間膜動脈根部まで十分に行い、ついで空腸を切断し、その口側を上腸間膜動静脈の下をくぐつて膵頭側に引き抜き、膵鉤部から上腸間膜静脈の右側および背側に流入する膵静脈枝を丁寧に結紮切断してゆくと上腸間膜静脈をしないで膵鉤部から遊離することが可能となる。ついで左手を前に行つていた膵頭十二指腸授動面から膵鉤部後面に入れ、これを右方に牽引しながら剝離した上腸間膜静脈を左方に圧排すると膵鉤部に引つばられた上腸間膜動脈が直視下に出現するので、ここで下膵十二指腸動脈を上腸間膜動脈に接して結紮切離

する。ついで膵鉤部後面および上腸間膜動脈に沿うリンパ節を廓清しながら同部の神経叢の切離をすすめると膵鉤部を完全に上腸間膜動静脈から切離することができるが、この際膵鉤部の一部を残さないような注意が必要である。ついで胆嚢を切除し総胆管を切断し、膵鉤部を脱転せしめながら膵頭部に流入する静脈枝の切離をすすめると膵頭十二指腸を膵鉤部とともに脱転せしめることが可能となる。ついで総肝動脈周囲リンパ節、腹腔動脈根部リンパ節を廓清しながら脾動脈を切断し、脾静脈を下腸間膜静脈合流部左縁で結紮切断する。その後の手術操作は通常膵体尾部切除に準ずるが胆道再建では総胆管空腸吻合部を通るドレーナージを腹腔外に誘導し、またブラウン氏吻合をつける方が安全である。

膵全別70例の対象疾患は膵癌55例、慢性膵炎・膵石症6例、胃癌の膵浸潤5例、インスリノーム3例、膵肉腫1例である。術後1カ月内の手術死亡は良性疾患を対象としたもの9例中4例(44%)、悪性疾患を対象としたもの61例中15例(25%)で手術死亡率は悪性例に比し良性例の方が高いが、これは慢性膵炎の手術死亡率が高いためである。また、悪性例にたいする手術死亡率は膵頭部癌にたいする膵頭十二指腸切除わが国集計308例の手術死亡率と同じである。手術死の原因は縫合不全による腹膜炎が最も多く、消化管出血、腎不全、心不全とつづき、この手術では膵空腸吻合が不必要であるが総胆管空腸吻合、胃空腸吻合部の縫合不全が手術症例の11%に発生しており、これは膵頭十二指腸切除後、一次的および二次的に発生した同吻合のすべての縫合不全がわが国集計で7.6%であるのに比しその頻度は高く、膵全別では消化管再建に際しとくに注意が必要である。

2. 各疾患にたいする手術成績と適応

膵全剝では術後に膵欠落症状が必発し患者は終生その治療が必要であるから適応の決定にはとくに慎重を要するが、さらに患者および家族の理解と協力が要求される。

① インスリノーム

インスリノームにたいする膵全切除例は3例で、いずれも既往に1ないし3回の distal pancreatectomy を受け症状が軽快しなかつた症例である。1例は術後15日目に体動にさいして突然心不全をきたして死亡、1例は10カ月目に不明の原因で死亡、1例は3年2カ月健在である。切除標本ではすべての症例において十二指腸に近接した膵頭部に小腫瘍がはじめて確認されており、尾側膵切除が施行されながら症状が軽快せず薬物療法にも抗するような症例では十分な術前、術後の管理下で本手術が適応となると考えられる。

② 慢性膵炎・膵石症

6例の症例のうち、膵石症と慢性膵炎の各1例をのぞく他の4例は膵癌として手術が施行され術後の組織学的検索で慢性膵炎と判明したものである。6例中3例が手術死亡、2例は6、8カ月目に死亡し1例のみが7年2カ月健在であるが良性疾病を対象としながらその手術成績は不良である。とくに慢性膵炎では膵と周囲組織との癒着が強く、切除が膵癌以上に困難な症例があり、わが国成績からすれば本疾患にたいし膵全剝を推奨することはできない。

③ 胃癌の膵浸潤

5例中消息判明例は3例で、うち2例は胃亜全剝と膵全剝が、1例は胃全剝、膵全剝、横行結腸部分切除が同時に施行され、1例は1カ月目に突然に強い倦怠感と胸内苦悶を訴えて死亡し、他の2例は1年2カ月、6カ月とそれぞれ健在である。胃癌のさいの膵全剝合併手術については症例を選んで行つてもよいとする意見もあるが、その意義についてなお疑問のあるところである。

④ 膵癌

膵癌にたいする症例は55例で膵頭部癌27例、膵体尾部癌・広汎性膵癌20例、下部胆道癌4例、膨大部癌3例、ラ氏島腺癌1例である。膨大部癌3例のうち2例は膨大部領域癌と記載されたものである。

i) 下部胆道癌

4例のうち2例は手術死亡し、1例は6カ月目に不明の原因で死亡、1例は3年9カ月健在である。一方、下部胆道癌にたいする膵頭十二指腸切除 157例のわが国成績は手術死亡率22.3%、耐術者の3年、5年生存率は

30.8% ($^{16}/_{52}$)、24.1% ($^{7}/_{29}$) で手術死亡率が高い反面、術後遠隔成績が比較的良好なことが特徴的であるが、膵全剝例でも同様な傾向がみられている。膵全剝では術後に糖尿病が必発し、また多様な肝機能障害を招き易いから胆道感染や肝機能障害を術前に伴う頻度の高い下部胆道癌ではたとえ膵全剝を行うにしても一期的に行うのは避けるべきであり、また、遠隔成績からみてもこの疾患にたいし膵頭十二指腸切除術よりも膵全剝術を積極的に選ぶ根拠は乏しい。

ii) 膵頭部癌

膵全剝例は27例でそのほとんどが膵全剝を余儀なくされた進行性の症例である。手術死亡率は33%で本疾患にたいする膵頭十二指腸切除わが国例 332例の手術死亡率25.3%よりもやや高い。しかし膵全剝耐術者18例のうち健在の2例と消息不明の3例をのぞく13例の術後平均生存期間は14.6カ月で本疾患にたいする膵頭十二指腸切除耐術者 230例の平均生存期間12.3カ月よりもやや長い。しかし遠隔成績では術後5年以上生存例は膵全剝27例中1例、膵頭十二指腸切除332例中5例をみるに過ぎず、ともにその成績は不良である。そこで問題は従来、膵頭十二指腸切除が適応とされてきたような膵頭部癌にたいしても膵全剝を積極的に行うならば手術成績の向上が期待されるであろうかということである。そこで膵頭部癌にたいする膵全剝例のうち、とくに膵周囲組織への癌浸潤が肉眼的に明らかでなく、周囲に癌浸潤を残さず膵全剝が施行された6例についてその成績をみると1例は健在、1例は術後6カ年生存後不明の原因で死亡、1例は手術死、他の3例は術後約1年前後で肝炎、肝硬変、腸閉塞のため死亡しているが剖検ではいずれも癌の再発をみとめていない。すなわち治癒切除としての膵全剝が施行された膵頭部癌では一応の切除根治性が得られているようである。膵癌の膵臓内の組織学的進展範囲が肉眼的大きさよりも遙かに大きいこと、膵頭部癌にたいする膵頭十二指腸切除では比較的高い頻度で残存膵に癌を残せしめることがすでに指摘されており、一方、膵頭部癌にたいする積極的な膵全剝の適応によつてかなり良好な成績も報告されている。膵頭部癌にたいする手術根治性の向上にはリンパ節廓清の問題を含め膵全剝を積極的に行うべき方向にあると考えられる。

iii) 膵体尾部癌・広汎性膵癌

広汎性ラ氏島腺癌の1例をふくめ本疾患にたいする膵全剝例は21例である。手術死亡は7例、手術死亡率30%、耐術者14例中健在の4例と消息不明の2例をのぞく

8例の術後平均生存期間は7.1カ月で膵体尾部癌にたいする膵体尾部切除耐術者わが国集計66例の9.6カ月よりも短かく、より進行性の膵癌を対象とした膵全別の方が死亡率、生存期間ともに不良である。しかし遠隔成績では術後3年以上生存例が膵体尾部切除で耐術者66例中2例(3%)であるのに比し、膵全別では1例は広汎性膵囊胞腺癌であるが14例中2例(14%)であり、また、膵頭部癌の場合と同様に明らかな癌浸潤を周囲組織に残さなかつた膵全別の6例では4例が健在で、うち2例はすでに3年を経過しており、死亡の2例は肺炎および不明の原因で死亡している。すなわち本疾患にたいするわが国の成績では周囲組織に明らかな癌浸潤を認めないもの、とくに膵囊胞腺癌やラ氏島腺癌において良好な成績がみられている。

iv) その他の症例

その他、悪性疾患にたいする膵全別例として膨大部癌の3例と広汎性膵平滑筋肉腫の1例がある。膵肉腫の1例は術後10カ月に脊椎への転移で死亡、膨大部癌3例のうち1例は手術死、1例は消息不明、1例は1年3カ月健在である。一方、膨大部癌にたいする膵頭十二指腸切除330例のわが国集計では手術死亡率16.4%、5生率34.8% (1/4), 10生率28.6% (6/21) でその成績は良好であり、この疾患にたいしては積極的に膵全別を推奨する根拠は乏しいと考えられる。

3. 術後管理

膵全別後の病態生理に関する研究から現在ではその術後管理は比較的安定感をもつて行われており、すでに膵全別後10年以上あるいは20年以上の生存例も報告され、われわれも術後7年以上健在で社会復帰している症例を経験している。しかし膵全別後の病態は直接的には膵内外分泌機能の欠落によるものといいつながら、経過中に膵欠落の結果として、あるいは十分な術後管理が継続されなかつた結果として二次的に他臓器に多様な変化を伴ってくるため、その病態はさらに多彩となり、満足すべき術後管理を行うのは容易ではない。

① 糖質代謝障害

膵全別後の病態の基本をなすものである。図1は膵全別から退院まで1年7カ月間の早朝空腹時血糖値の推移であり、図2は術後3年を経過し、比較的安定した術後管理が継続されている症例の血糖値の日内変動である。膵全別後の糖尿病ではこのように血糖値が絶えず大きな振幅で動揺し、ときに低血糖に陥ることが特徴である。このことは膵全別後の経口的あるいは経静脈的糖負荷試

図1 術後早朝空腹時血糖値とインスリン一日投与量

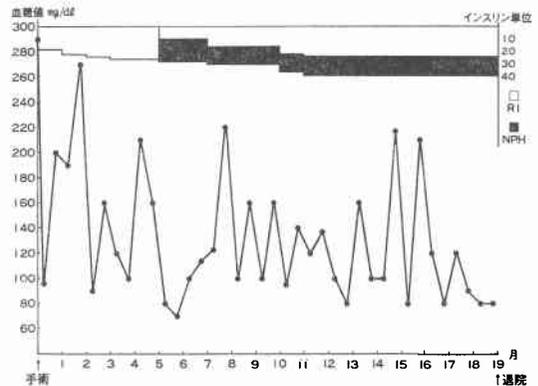


図2 血糖値日内変動 (膵全別後3年)

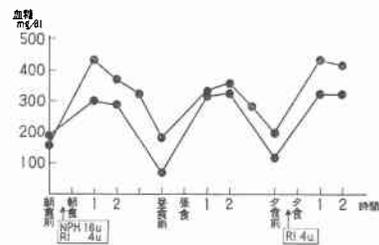
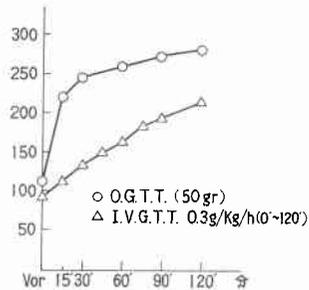


図3 膵全切除後糖負荷試験



験で血糖値下降の傾向がみられず(図3),逆に膵全別後にインスリンを投与すると血糖値は緩慢な下降を持續してその回復が十分でなく、ときに低血糖ショックに陥ること(図4),などから明らかなように膵全別後の糖質代謝障害ではインスリンの欠落ととも低血糖における糖動員機能の減弱も考えられ、このことは膵全別後は肝グリコーゲン量が一般に低下するが低血糖症状の発現と肝グリコーゲン量との間に因果関係がみられないこと(図5)からも明らかである。このような膵全別後の特異な病態にたいし血糖値を管理しながら各種の代謝を正常に維持すべく管理にあたることになるがその基本方針は① 十分な栄養の摂取, ② 必要量インスリンの継続的投

図4 インスリン感性テスト RI 2.0u i.v.

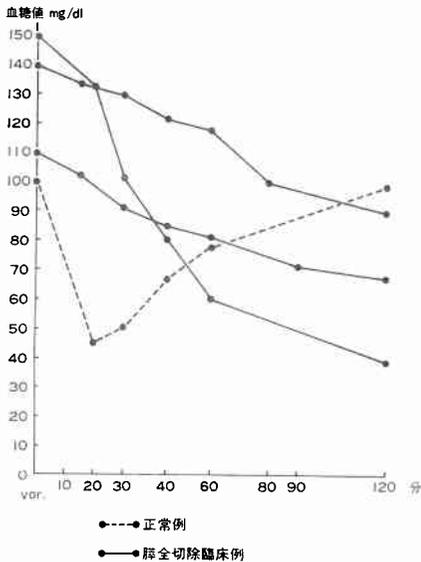
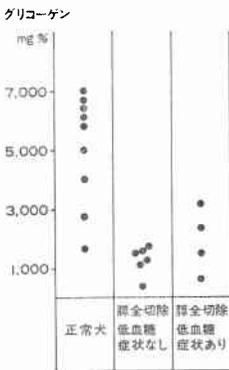


図5 肝グリコーゲン



与である。術後経静脈的に点滴で栄養の補給が行われる期間では通常糖質100grにつき16~20単位のインスリンが必要で低血糖に陥ることなく尿アセトン体を陰性に行うことができる。投与量が少ないと多尿、口渴などの症状が出現し、尿アセトン体は陽性となる。また、この期間に低Ca血症や低蛋白血症に陥る傾向もみられる。食事摂取が可能となるとregular insulinを各食事前に注射するが摂取量が比較的少ない術後約1カ月内は20単位前後にとどまる場合が多く、その後食事が増大すれば30~40単位と増量する。術後2, 3カ月を経過して食事量もある程度一定となるとNPHなどを併用して朝夕の2回に注射するが各種インスリンの選択や投与量は血糖

値の日内変動を参考にして決定する。術後7年以上健在で社会復帰している症例では現在、食事を1日6回に分けて約2500 Calを摂取しながら朝NPH 16u, RI 4u, 夕RI 4u計24uのインスリン投与で8時間の勤務に従事し、尿糖1日10~60grである。食事は高蛋白食とし糖質の制限を行わず、脂質は1日30~50gr以内としている。

② 消化吸収障害

糖質代謝障害と同様に脾全剝後に必発する障害の1つで、とくに脂肪の吸収率が著明に低下するが、その補正は比較的容易である。脾全剝後の消化吸収障害の特徴は消化相と吸収相の両面に障害がみられることである。I¹³¹ トリオレインおよびI¹³¹ オレイン酸の糞便排泄試験(図6)では消化を必要とするトリオレインのみならず消化を必要としないオレイン酸においても吸収障害がみられる。また、この消化吸収障害はエストロゲンや膵酵素剤の投与によつて著しく改善されるが膵酵素剤を投与するときは1回量を多くするよりも少量を頻回に食前後を通じて投与する方が有効であり、また錠剤よりも粉

図6 I¹³¹ トリオレイン (2μc/kg), I¹³¹ オレイン酸 (2μc/kg) 糞中排泄率 (72時間)

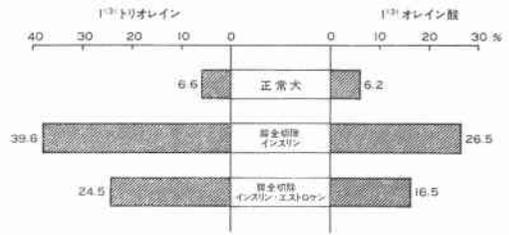
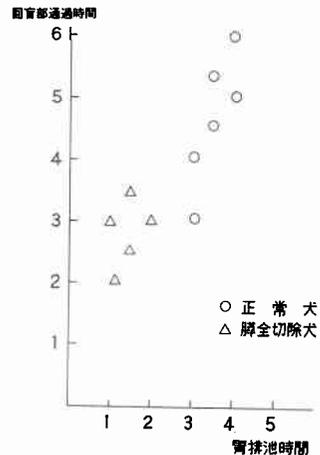


図7 胃排泄時間および回盲部通過時間



末の方が有効である。しかし犬の実験的研究では脾のみの切除で胃排泄時間や回盲部通過時間が短縮し(図7)腸管蠕動の亢進が観察されており、臨床例では脾とともに胃の $\frac{2}{3}$ 、十二指腸および胆嚢、空腸上部も切除されるから、ときに蠕動の亢進とともに頑固な下痢をきたす症例がある。また、消化吸收障害と関連して脂溶性のVAやVDの吸収の低下が実験的に明らかにされており、またVB₁₂の吸収の低下が臨床的に観察されている。

③ 術後経過中に出現する病態

i インスリン感性の変化

脾全別例ではインスリンによる血糖値の下降が正常に比し緩慢であるが、下降後の血糖値の回復が経過中にしだいに不良となる場合が観察され、実験的に脾別後5週以内の犬と5週を経過した犬のインスリン感性テストを比較すると5週以後の犬に血糖値の回復がみられない傾向にあつた。また、インスリン投与後の糖同化率を算定すると5週以上生存犬でその低下が顕著となり、さらに、0.25u/kgの regular insulin 経静脈性投与後のインスリンの血中濃度を経時的に測定すると(表1)5週以上の犬では5週以内の犬に比し投与後の各時間において常に高濃度に血中に存在しており、また、インスリンの血中半減期も5週以上生存犬の方が長い。

表1 インスリン濃度

	15分	30分	45分	60分	90分	120分	150分
脾全切除後 5週以上経過	587	186	53.5	39.4	38.6	23.2	25.0
対 照	405	106	37.9	27.1	16.6	9.2	10.2
比	1.45	1.77	1.41	1.45	2.33	2.52	2.45

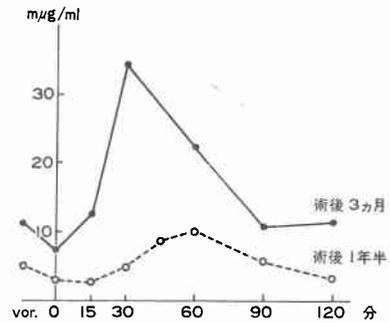
すなわち、実験的成績から脾全別後の経過中に、外因性インスリンの体内での利用が阻害される機転や低血糖における糖動員機能が減弱する機序が発生するものと考えられた。

ii) 下垂体前葉、副腎皮質、甲状腺の変化

上述の糖質代謝障害の変化とも関連して経過中に内分泌諸臓器の機能がしだいに減弱することが実験的に明らかにされており、臨床例において同様の傾向がみられる場合がある。

実験的研究で脾全別犬にインスリンを投与しないと術後1~2週間で下垂体前葉の塩基性細胞や酸性細胞が急激に減少し、術後インスリン投与をつづけた場合でも約4週を経過すると同様の所見がみられることが判明しているが、臨床例の下垂体前葉機能検査(図8)にお

図8 アルギニン負荷血漿成長ホルモン

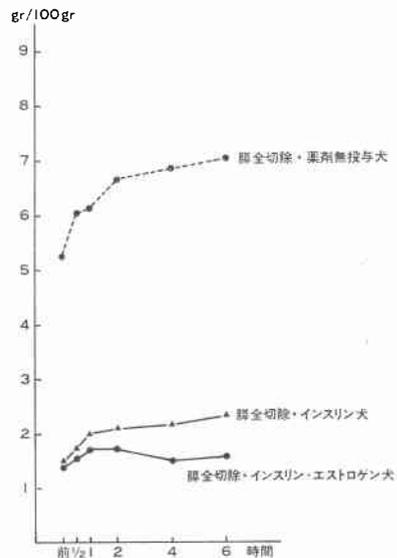


いても同様の傾向が観察される場合がある。また、犬の実験的研究では ACTH 投与による副腎皮質機能検査や甲状腺¹³¹I 摂取率試験で術後約6週を過ぎるとその機能低下が観察されている。

iii) 脂肪肝の発生

脾全別後に発生する脂肪肝や高脂血症はすべて糖尿病性であり、適切なインスリン投与をつづける限り脂肪肝が発生しないことが判明している。犬の実験的研究では投与インスリン量を急激に減少すると脂肪肝が発生しており、術後いかなる時期においてもインスリンを急激に減少することは危険である。食欲不振、下痢などの場合には非経口的に糖質を与えながら、これまで与えていたインスリンを減量することなく投与することが必要であ

図9 脂肪乳剤(中性脂肪 0.3gr/kg)経静脈性投与後、肝中性脂肪の変動



る。また、脾全剝後の肝の脂質処理能を検索する目的で脾全剝犬に経静脈性に脂肪乳剤を投与し肝中性脂肪の変動をみると(図9)脾全剝後インスリンを投与しなかつた犬に比し、インスリン投与犬でははるかに肝中性脂肪の増加が少なく、また脾全剝後インスリンとエストロゲンを併用した犬ではさらにその増加が少なくなっている。また、肝ミトコンドリアを中心としたエネルギー産生授受機構を検討した実験的研究では門脈血の遮断などによつて低下した肝ミトコンドリアの機能がインスリン投与によつて著しく改善されることが判明しており、脾全剝後は肝機能を正常に維持するためにも必要量のインスリンを継続して投与することが必要である。

iv) 消化性潰瘍その他

脾全剝後、胃空腸吻合部近くに消化性潰瘍の発生をみた症例や術後経過中に低Ca血症によるテタニー様痙攣をきたした症例が報告されている。実験的に脾全剝後インスリン投与を少量にして血糖値を常に高く保つた犬とインスリンを大量にしてときに低血糖症状をおこさせた犬の2群について潰瘍の発生をみると、インスリン大量投与犬にのみ高率に潰瘍の発生がみられ、インスリンによる低血糖が胃液量および胃液酸度を増加せしめたものと考えられている。また、脾全剝犬のCaのBalance studyではかなりのCaが糞便に排泄され負の値を示すこと、生理的役割を演ずるとみなされる血中透析性カルシウムは骨組織内のCaが血中に移動することによつて

ほぼ正常範囲に保たれることが知られている。臨床例のCaのBalance studyでは犬ほど強い負の平衡を示さないがテタニー様痙攣や骨粗鬆症等の合併症も考えられるところである。

おわりに

脾全剝後の病態は脾機能の単なる欠落症状として理解されるものや、その病態がさらに他臓器に影響を与えることによつて二次的に派生したものなどからなっており、そのすべてが解明されているわけではないが、わが国においても脾全剝症例はすでに70例を数え、術後管理も一応は安定感をもつて行われている現状である。われわれも厳格な適応下に、とくに脾頭部癌にたいして積極的に脾全剝を行いその手術成績を検討してゆきたいと考えている。

なお、本論文は本庄一夫教授指導による教室諸先輩の臨床的実験的研究や、さきのアンケート調査にご回答いただいた多くの施設のご援助によるものである。稿を終るにあたり厚くお礼を申しあげる。

文 献

- 1) 中瀬 明：わが国における脾全切除術の現況について、日本外科宝函，42巻2号，151頁，1973。
- 2) 本庄一夫他：日本における脾癌治療の現況(57施設アンケート集計)，日本癌治療学会誌，10巻1号，82頁，1975。