

膵頭十二指腸切除術後の残膵外分泌機能 (二期的膵空腸吻合術前後の観察)

兵庫医科大学第2外科

山村 武平 琴浦 義尚 辰己 葵
嵯峨山 徹 嵯峨山 敏 中井 亨
森垣 驍 楠 徳郎 三浦 順郎
石川 羊男 伊藤 信義

EXOCRINE FUNCTION OF THE REMNANT PANCREAS AFTER PAN- CREATODUODENECTOMY—OBSERVATIONS BEFORE AND AFTER OUR STAGED RECONSTRUCTION OF THE PANCREATOJEJUNOSTOMY—

Takehira YAMAMURA, Yoshinao KOTOURA, Mamoru TATSUMI, Tohru -
SAGAYAMA, Satoshi SAGAYAMA, Tohru NAKAI, Takeshi MORIGAKI,
Tokuroh KUSUNOKI, Junroh MIURA, Yoshio ISHIKAWA and
Nobuyoshi ITOH

Second Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

索引用語 膵頭十二指腸切除術, 膵外分泌機能, 膵外瘻, 残膵機能, 二期的膵空腸吻合術

I. はじめに

膵頭十二指腸切除術 (pancreatoduodenectomy, 以下 P.D と略称) は, その直死率が本庄ら¹⁾の全国統計824例で20.8%, Fish ら²⁾の統計514例では21.2%と, 消化器外科手術中最も危険度の高い手術の1つである。しかし, 欧米でも本邦でも, 膵癌による死亡数が年々増大してきている事実, またこれに対する各種診断技術が向上しつつあること, さらに経皮経肝的胆道ドレナージという比較的侵襲の少ない手段により減黄が可能になったことや, 非経口の高カロリー栄養など, 術前後の管理が向上してきた結果, 外科医が P.D を施行する機会も増えてきている。それに伴いその直死率も最近では Warren ら³⁾は10%, 本邦でも中島ら⁴⁾は7.5%, さらに Howard⁵⁾は41例中直死者0と非常にすぐれた報告がでてきてい

る。このように生存症例が増加してくると, つぎに残膵の機能面に関心が持たれるのも当然である。本稿では, 著者らのうちの伊藤が考案した二期的膵空腸吻合術⁶⁾を施行した P.D 症例の残膵外分泌機能を中心に述べる。

II. 対象および方法

今回何らかの残膵機能を検索しえた症例は22名で, その内訳は胃癌, 結腸癌8名(36.4%), 膨大部癌5名(22.7%), 膵頭部癌4名(18.2%), 総胆管癌2名(9.1%), その他の良性疾患3名(13.6%)であった(表1)。

二期的膵空腸吻合症例では, 手術時残膵の主膵管に適合する太さのシリコンチューブを挿入し, 腸管内を経ることなく直接体外に誘導した。膵断端の周辺にはハイゼックス膜を被覆し周囲と隔離のうえ, この部にサンブチューブを入れ, 持続吸引をおこなったので, 膵液はほぼ完全に採取可能であった(図1)。

これら膵液の重炭酸濃度は自動滴定装置を用いた逆滴定法⁷⁾で, アミラーゼ濃度はアミラーゼキットシオン

* 第9回日消外総会シンポジウム

膵頭・十二指腸切断術後の諸問題—2

表1 対象とした症例

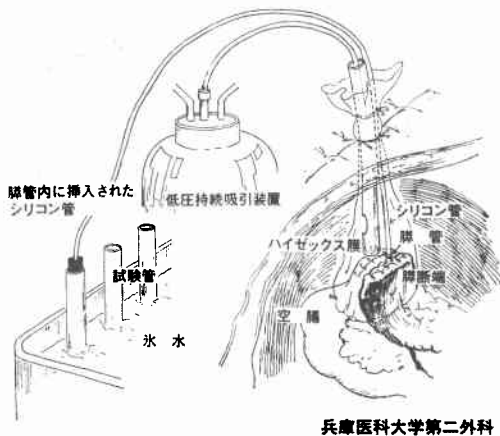
二期的膵空腸吻合症例						
No	症例	年齢	性別	診断名	第一期手術日	膵臓吻合後の経過
1	浜○達○	51	♂	結腸癌 結腸12指腫瘍	49.12.4	52 正常
2	岡○イ○	64	♀	胃癌	50.3.3	43 正常
3	富○紀○	34	♀	総胆管癌	50.5.14	40 線維化
4	倉○義○	47	♂	総胆管癌	50.5.21	34 線維化
5	仁○定○	57	♂	胃癌	50.6.18	37 正常
6	溝○悦○	60	♂	胃癌	50.11.20	52 正常
7	井○忠○	56	♂	総胆管癌	50.12.2	- -
8	大○梅○	60	♀	膵頭部癌	50.12.17	24 正常
9	竹○義○	57	♂	膵大部癌	51.1.22	26 正常
10	世○ま○	73	♀	膵大部癌	51.7.4	39 正常
11	柴○正○	44	♂	慢性胆道狭窄	51.2.18	27 正常
12	福○キ○コ	61	♀	膵頭部癌	51.3.31	28 線維化
13	川○茂	28	♂	胃癌	51.4.19	29 正常
14	安○ア○子	52	♀	膵大部癌	51.5.26	25 正常

一期手術症例

No	症例	年齢	性別	診断名	手術日	術後経過 (経過観察の期間)	残存状態
15	増○真○	72	♂	胃癌	48.12.17	1年	正常
16	曾○敏○	53	♂	膵大部癌	49.5.27	6ヵ月	線維化
17	森○方○	63	♂	慢性胆道狭窄	49.6.26	6ヵ月	正常
18	高○ま○	56	♀	胃癌	46.9.30	3年	不明
19	田○美○	51	♀	膵頭部癌	44.9.25	5.5年	正常
20	知○村○介	46	♂	胃癌	43.8.12	7年	線維化
21	高○誠○	64	♂	慢性膵炎	37.11.30	12年	不明
22	石○泰○	48	♂	膵大部癌	37.4.9	14年	不明

内訳：膵大部癌 5/22 (22.7%) 胃癌、結腸癌 8/22 (36.4%)
 膵頭部癌 4/22 (18.2%) その他 3/22 (13.6%)
 総胆管癌 2/22 (9.1%)

図1 膵液採取法



兵庫医科大学第二外科

ギ®)を使用して測定した。

III. 残存の反応性

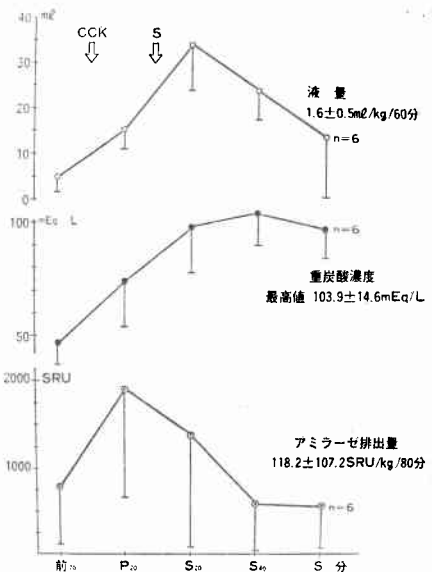
膵外分泌は、迷走神経—アセチルコリンを介する脳相⁹⁾¹⁰⁾、ガストリン—酸分泌を介する胃相¹¹⁾¹²⁾、セクレチン、CCK-PZを介する腸相¹³⁾¹⁴⁾の三相の相互作用により刺激されていると考えられている。しかし P.D は胃

前庭部を含め十二指腸および膵の頭側約50%を切除し、さらに空腸上部をある程度空置しているため、前述の刺激のうち、ガストリンは消失し、セクレチン、CCK-PZ もかなり低下している可能性がある。また迷走神経は胃癌廓清などの操作時には幹迷切に近い迷切になっている場合も考えられる。これらから、P.D 後は残存の各種刺激に対する反応性は低下していることが推論できる。そこで、外因性刺激としては P-S テストを、内因性刺激としては塩酸、オリーブ油、肉汁および高張ブドウ糖経口負荷刺激をおのおの行い、さらにこれら刺激の総合の効果として、液量など三因子を術後経的に検索した。

1) P-S テスト

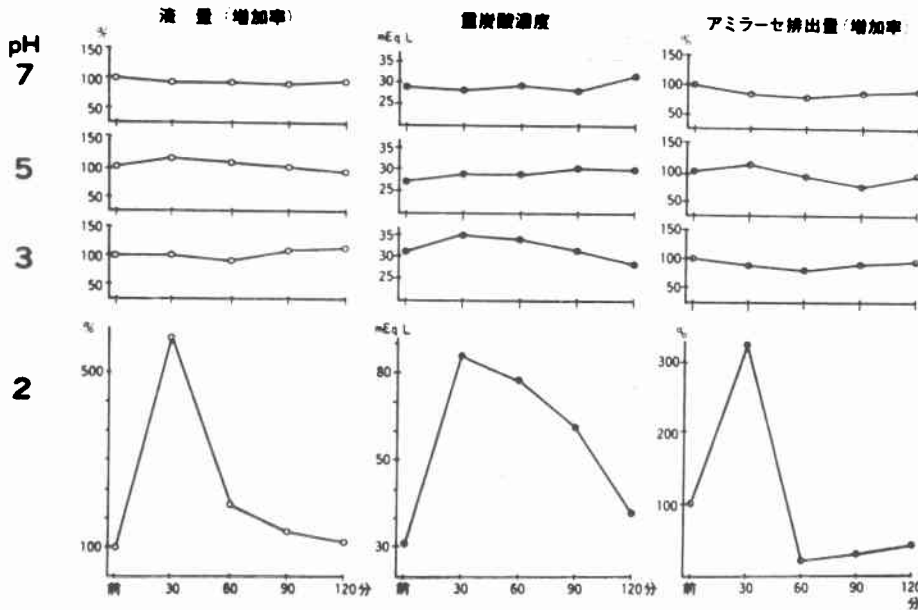
二期的膵空腸吻合症例のうち、残存組織が正常でしかも残存造影で形態的にも異常がないと考えられる症例 (No. 1, 2, 10, 11, 13, 14) を中心に P.D 後14日目に施行した。投与量は日膵研にしたがいおのおの 1u/kg とした。上記の6例では、液量 $1.6 \pm 0.5 \text{ ml/kg/60分}$ 、最高重炭酸濃度 $103.9 \pm 14.6 \text{ mEq/L}$ 、総アミラーゼ排出量 $118.2 \pm 107.2 \text{ SRU/80分}$ であった (図2: いずれも Mean

図2 P-S テスト



±S.D.)、白相の報告¹⁵⁾のように膵の切除量が約50%であることを考慮に入れると、液量は正常範囲と考えられ、重炭酸濃度も全く正常である。後者は中山らの報告¹⁶⁾では 56.6 mEq/L 、神前らの報告¹⁷⁾では 30 mEq/L 以下と低く、この差異は採取法が著者らのような直接膵管ドレナ

図3-1 投与 pH の3因子に及ぼす影響



ージ法でないため、多量の胆汁などの混入があるためと思われる。総アミラーゼ排出量は個体差が著明であり、とくに胃癌廓清時幹迷切に近い迷切が加えられたと考えられる症例 (No. 2, 13) では低値であった。残膵線維化症例では、最高重炭酸濃度が80mEq/L とほぼ正常値を示した症例 (No. 4) もあったがその他の因子はすべて正常例よりあきらかに低値であり、とくに膵荒廃例 (No. 8) では、P-S テストにほとんど反応を示さなかった。

2) 各種 pH 液、塩酸、オリーブ油、肉汁およびブドウ糖液摂取に対する反応

前述の残膵正常症例の数例ずつに、おのおの経口投与し、三因子の変動を投与後30分毎に2時間にわたり検討した。なお液量およびアミラーゼ排出量は前値を100とした増加率で、重炭酸濃度は実測値で表わした。

i) 各種 pH 液および1/20N塩酸投与 (図3-1)

症例 No. 10, 11, 13には生理食塩水を塩酸により pH 7, 5, 3, 2に調整して、おのおの150ml ずつ経口投与した。図3左は典型的な症例 No. 13の反応である。pH 7, 5, 3までは、各因子ともほとんど変動していないが pH 2では著明な三因子の増加が認められた。P.D 後では、この pH 2と3の間に Meyer らの報告¹⁸⁾している重炭酸産生の閾値があるのかも知れない。1/20

図3-2 塩酸の3因子に及ぼす影響

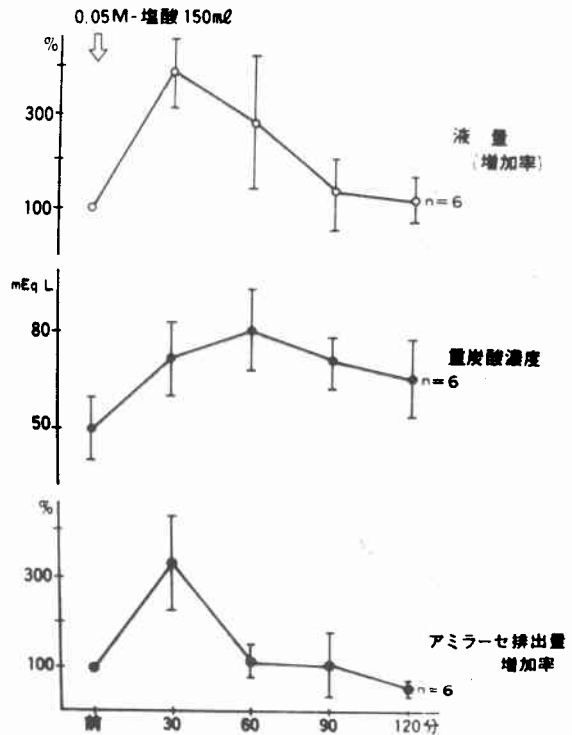
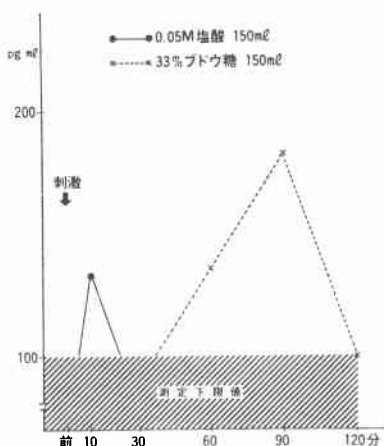


図4 塩酸およびブドウ糖経口負荷時の血中セクレチン



塩酸 (pH 1.3) 150ml 投与では、各症例とも投与直後からさらに著しい三因子の増加が認められ60~90分持続した(図3-2). Starling と Bayliss は1902年、十二指腸内に塩酸を注入することにより血中に分泌される物質が膵外分泌を著明に増加させることを観察し、これが今日の内分泌研究の発端になったことは余りにも有名である。十二指腸を切除した P.D 症例においても、なお塩酸投与による膵外分泌刺激効果があることは、内因性セクレチン放出機構が充分に残存していることを示唆している。事実、塩酸投与時の血中セクレチンを同時に山から方法¹⁹⁾で測定した場合、10分後に 133pg/ml と前値に比し(図4)、前述の推察が確認された。この塩酸投与による膵外分泌刺激効果は、その投与量を20ml に減量しても初期の三因子の増加は充分に認められ、このことから、P.D 時すべての症例に迷切を加えていわゆる迷切+前庭部切除のかたちの無酸にしてしまうことは、膵外分泌機能上からは問題があるようで、症例毎の細かい配慮が必要ではないかと思われる。

ii) オリーブ油、肉汁および高張ブドウ糖液の投与(図5)

症例 1, 10, 11, 13, 14にはオリーブ油0.5ml/kg, 症例 1, 11, 13, 14には肉汁 (Bovril) 150ml, また症例 1, 2, 10, 11, 13, 14, 17には33%ブドウ糖(トレーランG) 150ml をおのおの経口投与し、残膵外分泌反応を観察した。オリーブ油刺激では、症例毎の偏差が大きいが、三因子ともに増加しとくにアミラーゼ排出量の増加が液量増加に比し大であり、P.D 後でもオリーブ油が CCK-PZ 放出効果を有すると同時に、重炭酸濃度の上

図5-1 高張ブドウ糖液の3因子に及ぼす影響

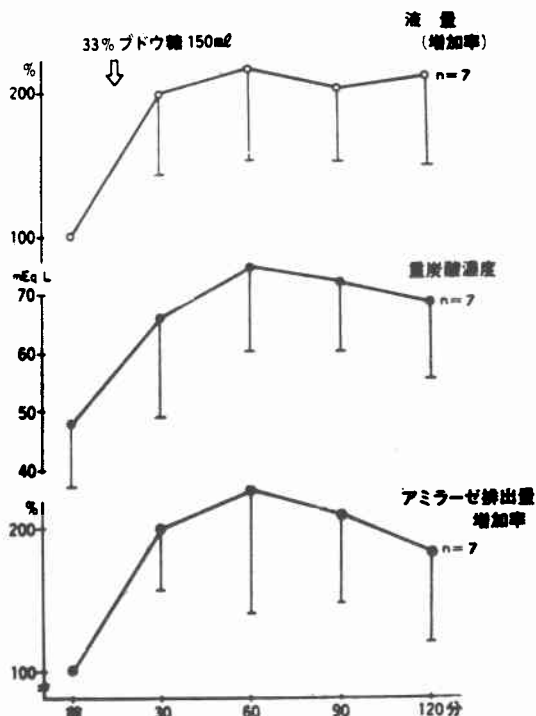


図5-2 オリーブ油の3因子に及ぼす影響

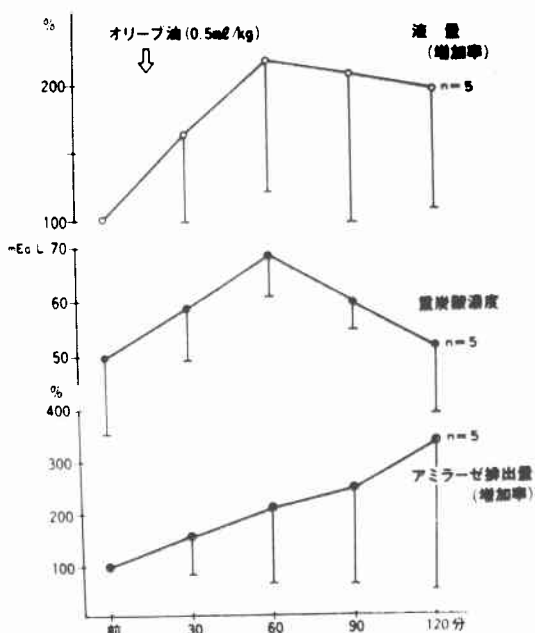
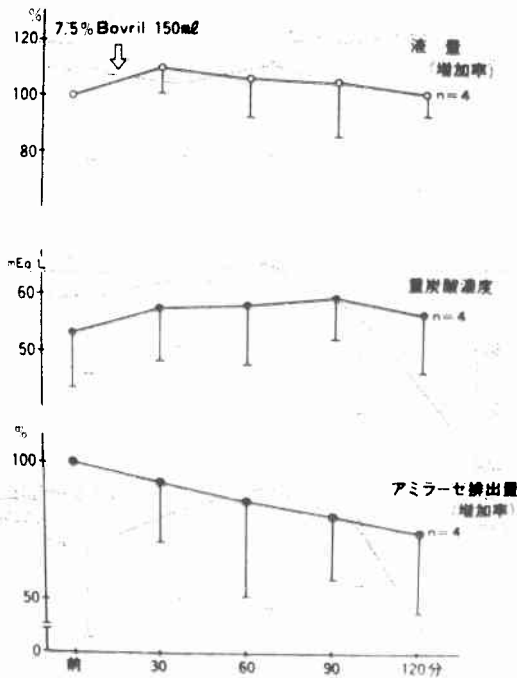


図5-3 肉汁の3因子に及ぼす影響



昇も示すことから、Meyer らの報告²⁰⁾にもあるように、CCK-PZ 以外の他の因子も同時に放出されている可能性も示唆された。

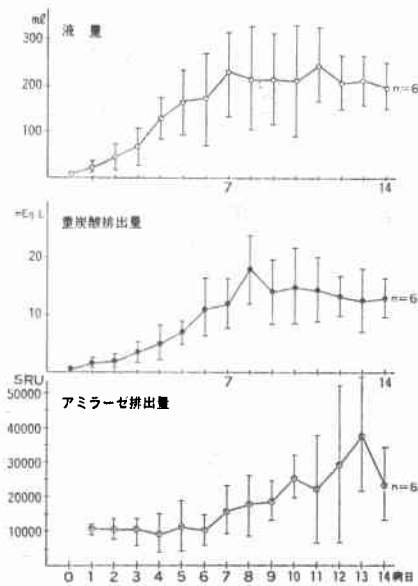
肉汁刺激はオリーブ油同様、CCK-PZ 放出の最大の刺激とされている²¹⁾が、P.D 後では三因子の増加は認められず、これは肉汁投与量を30gr と増量しても同様であった。両者の残膵外分泌に対する態度の違いは、投与したオリーブ油、肉汁ともに pH は5~6、浸透圧は1,000以上であるから、これらの影響よりはむしろ肉汁の濃度か、成分の問題かも知れない。

33%高張ブドウ糖刺激では、三因子とも著明な増加を示し、120分間にわたり持続した。とくに重炭酸濃度の上昇から内因性セクレチンの放出が示唆され、やはり血中セクレチンが90分後に183pg/ml と高値を呈した症例を認めた(図4)。一般に高張ブドウ糖液を正常人に経十二指腸的に投与した場合、Sum ら²²⁾は基礎外分泌に変化はないとし、Dyke²³⁾はセクレチン持続注入時の膵外分泌を抑制するとしており、刺激するという報告は著者ら²⁴⁾の P.D 後症例の場合のみのものである。このことは十二指腸が膵外分泌のコントロールに重要な役割を果していることを示唆しており、興味ある知見と思われる。

3) 術後一日液量, 重炭酸排出量, アミラーゼ排出量(図6)

各種経口刺激の総合の結果としての術後三因子の変動経過を追って測定した。液量は術後経日的に増加し、7日目以後は平均値では一日200ml 程度を示したが、同一症例でも日により100ml 前後の変動が認められることもあり、残膵組織正常例の2週目以降の一日液量の最大値の平均では385ml にもなり、本庄ら²⁵⁾、神前ら¹⁷⁾、白相ら¹⁹⁾の報告より多く、また現在採液中の膵内胆管癌の

図6 術後3因子の経日的推移

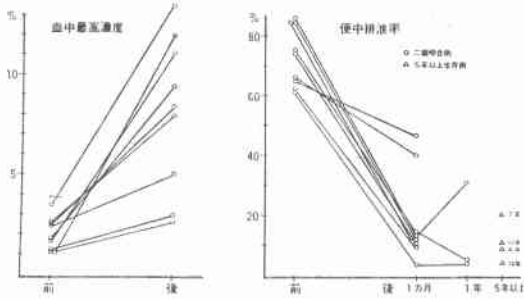


1例では中山ら¹⁶⁾の報告と同様、500~600ml にも達している。重炭酸排出量は液量の増加と類似したパターンで、10~20mEq/日は正常範囲のように思われた。アミラーゼ排出量は前二者に比しあきらかに遅れて増加した。著者らは1日の三因子を1時間毎に分析したところ、アミラーゼは食事に最も鋭敏に反応していることから、前述の遅れは食事の摂取量およびその内容に関係していると推定している。なお線維化症例では三因子は当然ながらともに低く、とくに荒唐膵の1例では一日液量が終始15ml 以下であった。

IV. 二期的膵空腸吻合術の効果

P.D 後で膵液をすべて体外に誘導している時期(膵空腸吻合前)、および二期的に膵空腸吻合を行った後約3週目の両時期に消化剤は全く投与せずに、山形らの方法²⁶⁾に準じて¹³¹I-トリオレイン消化吸収試験を施行し、

図7 二期的膵空腸吻合前後の ¹³¹I-トリオレイン 消化吸収テスト

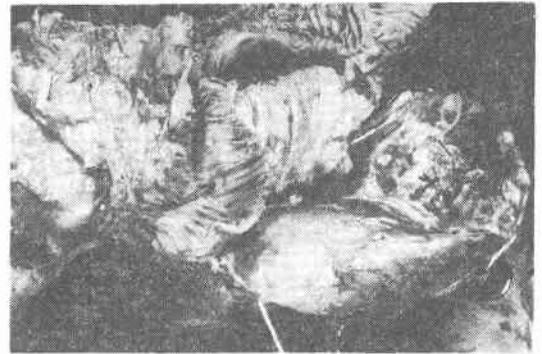


膵空腸吻合の効果を検討した。吻合前後の両時期ともに測定できた9例の結果(図7)では、残膵正常の6例で、最高血中濃度が吻合前 $2.0 \pm 0.8\%$ (Mean \pm S.D.) が吻合後 $8.3 \pm 4.0\%$ となり、また3日間糞中排泄率では、吻合前 $73.8 \pm 9.8\%$ が吻合後 $10.7 \pm 4.1\%$ となり、著明な吻合の効果認められた。残膵に線維化の認められた症例でも多少の改善が認められ、とくに P-S テストでの最高重炭酸濃度が 80mEq/L と正常域を示した1例(No. 4)では、吻合後3週目の糞中排泄率は14%と正常膵の症例に近い値を呈し、膵管の開放が機能に好影響を及ぼしたものとも考えられた。しかし1年後の成績では32%と悪化しており、経過を追って観察中である。他の2例(No. 1, 2)では、1年後も糞中排泄率5%前後と正常域にあり、膵空腸吻合の効果は保たれている。

V. 膵空腸吻合は長期にわたり開存しているのか？ (5年以上生存例の検討)

前述の ¹³¹I-トリオレイン 消化吸収試験を5年以上生存症例(No. 19~22)4名に対し施行した。結果は糞中排泄率で術後5.5年の No. 19が9.2%、術後7年目で再開腹時残膵に硬化のみられた No. 20が20.7%、術後12年の No. 21が12%、術後14年で現在全く投薬もなく元気に仕事に従事している No. 21が4.6%であった(図7右端△印)。これら成績は、前述の膵空腸吻合前の外膵瘻時の糞中排泄率約75%に比して著しく良好な値であり、膵空腸吻合部がなお開存していると確信できた。実際に、症例20では P.D 後7年目に急性腹痛で試験開腹を受け、この時 P-S テストを併用して吻合部の開存が確認された。また術後6年目に肝転移で死亡した症例(No. 19)では、剖検時、肉眼的にもあきらかな膵空腸吻合部の開存が認められた(写真1:ゾンデで開存部を示している)。この症例の残膵組織は、P.D 後8年3カ月の斎藤

写真1



らの報告²⁷⁾と同様、ほとんど正常であった。今後このような症例の報告が増加してくるものと思われる。

VI. まとめ

- (1) 残膵は外因性ホルモン(P-S)投与によく反応した。
- (2) 消化管ホルモン産生の最大の宝庫である前庭部、十二指腸が全く切除されても、残膵を刺激するいくつかの内因性機構が働く。しかしこの機構は高張ブドウ糖液に対する反応からも、術前とはかなり異なった部分のあることが示唆された。
- (3) 二期的膵空腸吻合術前後の消化吸収試験から、吻合後は著しく消化吸収能が改善され、膵空腸吻合の効果が確認された。
- (4) 膵空腸吻合は長期にわたり開存している例の多いことを確認した。

以上より、残膵外分泌機能面からは、できるだけ膵空腸吻合をおこなう術式が望ましい。

稿を終えるにあたり、血中セクレチン測定に御協力をいただきました国立ガンセンター内分泌部、山口建先生に深謝します。

文 献

- 1) 本庄一夫ほか：日本における膵癌治療の現況。日癌治会誌, 10: 82-87, 1975.
- 2) Fish, J.C. et al.: Pancreaticoduodenectomy for periampullary carcinoma. Analysis of 38 cases. Ann. Surg., 159: 469-576, 1964.
- 3) Warren, K.W. et al.: Results of radical resection for periampullary cancer. Ann. Surg., 181: 534-540, 1975.
- 4) 中島聡総ほか：膵頭十二指腸切除術の再建術式と術後合併症。手術24: 352-363, 1970.
- 5) Howard, J.M.: Pancreatico-Duodenectomy: Forty-one consecutive whipple resections with-

- out a operative motility. *Ann. Surg.*, **168**: 629—640, 1968.
- 6) 伊藤信義ほか：膵頭十二指腸切除術における二期的膵空腸吻合の試み。消外会誌, **9**: 804—
 - 7) 野田愛司ほか：自動滴定装置による十二指腸液中重炭酸塩イオン濃度の測定。臨病**20**: 217—220, 1972.
 - 8) 松宮和人ほか：アミラーゼテスト“S 8515”の検討。日臨, **31**: 3057—3061, 1973.
 - 9) Preshaw, R.M. et al.: Sham feeding and Pancreatic secretion in the dog. *Gastroenterology*, **50**: 171—178, 1966.
 - 10) Sarles, H. et al.: Cephalic phase of pancreatic secretion in man. *Gut*, **9**: 214—221, 1968.
 - 11) Blair, E.L. et al.: A gastric phase of pancreatic secretion. *J. Physiol. (Lond.)*, **184**: 812—824, 1966.
 - 12) Passaro, E. Jr. et al.: Studies on the gastric phase of pancreatic secretion. *Gastroenterology*, **44**: 864—865, 1963.
 - 13) Vagne, M. et al.: Gastric and pancreatic secretion in response to gastric distention in dogs. *Gastroenterology*, **57**: 300—310, 1969.
 - 14) Grossman, M.I.: Control of pancreatic secretion. In the *Exocrine Pancreas: Proceeding of a Symposium held at Queen's University, Kingston, Ontario, June 1969*, edited by I.T. Beck and D.G. Sinclair, ch. 5. p. 59. Churchill, London.
 - 15) 白相光康：膵管ドレナージ法による膵外分泌機能の検討。日消会誌, **70**: 658—672, 1973.
 - 16) 中山和道ほか：空腸瘻造設 Whipple 変法における膵空腸吻合術。手術**30**: 703—710, 1976.
 - 17) 神前五郎ほか：われわれの膵空腸吻合法と術後膵機能。手術 **30**: 711—720, 1976.
 - 18) Meyer, J.H. et al.: Pancreatic bicarbonate response to various acids in duodenum of the dog. *Amer. J. Physiol.*, **219**: 964—970, 1970.
 - 19) 山口 建ほか：Secretin の Radioimmunoassay—その基礎的検討。日研研プロシーディングス, **6**: 1—3, 1976.
 - 20) Meyer, J.H. et al.: Canine pancreatic responses of fat digestion. *Amer. J. Physiol.*, **226**: 1178—1187, 1974.
 - 21) Kontrek, S.J. et al.: Release of cholecystkinin by amino acids. *P.S.E.B.M.*, **143**: 305—309, 1973.
 - 22) Sum, P.T. et al.: Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man. *Lancet*, **2**: 340—341, 1967.
 - 23) Dyck, W.P.: Influence of intrajejunal glucose on pancreatic exocrine function in man. *Gastroenterology*, **60**: 864—869, 1971.
 - 24) 山村武平ほか：高張ブドウ糖液の経口摂取は膵外分泌を刺激する？ 医学のあゆみ, **100**: 296—297, 1977.
 - 25) 本庄一夫ほか：膵大量切除後の治療。外診**13**: 146—150, 1971.
 - 26) 山形敏一ほか：アイソトープによる消化器疾患の診断法とその意義。内科, **10**: 697—712, 1962.
 - 27) 斉藤洋一ほか：膵頭十二指腸切除術後の病態について。日外会誌, 第75回総会号, 128, 1975.