

## 膵頭十二指腸切除術後遠隔時の膵内外分泌機能の変動

長崎大学医学部第2外科

伊藤 俊哉 吉野 寮三 田中 紀男  
宮田 昭海 土屋 涼一

国立長崎中央病院外科

古川 正人

### A LONG-TERM APPRAISAL OF PANCREATIC FUNCTION AFTER PANCREATICODUODENECTOMY

Toshiya ITO, Ryozo YOSHINO, Norio TANAKA, Akemi MIYATA and

Ryoichi TSUCHIYA

2nd Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine

Masato FURUKAWA

Surgery, National Nagasaki Central Hospital

索引用語 膵頭十二指腸切除術, 膵線維化, 50gOGTT, IRI 反応, 脂肪消化吸収試験

#### はじめに

膵頭十二指腸切除後の消化管再建術式は, 1935年 Whipple ら<sup>1)</sup>の報告以来, 多数の検討が加えられて, 最近ではほぼ確立された感がある. しかも手術適応の選定や術後管理の向上に伴い, 手術死亡率は低下し, 同時に長期生存例の報告が増加してきた<sup>2)</sup>. しかし, 膵頭十二指腸切除術後遠隔時の残存膵の内外分泌機能の病態を系統的に研究調査した報告は極めて少ない.

著者らは主として術後6カ月以上経過した症例について, 残存膵の病理組織学的変化ならびに内外分泌機能の病態生理を検討したので, 若干の実験的研究と文献的考察を加えて報告する.

#### I 症例の概要

昭和44年9月より51年3月までの6年7カ月間に, 教室および2, 3の関連病院における膵頭十二指腸切除術(以下PD術と略す)を施行した症例は37例である. その対象疾患は悪性腫瘍33例および良性疾患4例であり, そのうちわけは膨大部癌14例, 膵内胆管癌8例, 膵外胆

管癌2例, 膵頭部癌6例, 十二指腸肉腫1例, 胃癌の膵浸潤2例, および膵石症2例, 乳頭部良性潰瘍1例, 硬化性総胆管末端炎1例である.

PD術後の消化管再建術式はChild氏変法によった<sup>3)</sup>. 膵空腸吻合法は膵管拡張例では膵管空腸粘膜吻合を, 膵管非拡張例では経空腸壁性に膵管内cannulationを行った後, 膵断端を空腸内腔へ嵌入する術式によった. そのほか総胆管にT字管を, 胃内に吸引管を, 空腸に栄養管を, 膵空腸吻合部に外瘻を設置した.

PD術後の生存期間を昭和51年6月現在の成績で示す(表1). 良性疾患の4例は表の下段に示すように, 術後6年3カ月, 4年4カ月, 2年11カ月, 2年9カ月の現在健在である. 悪性腫瘍例では, 手術死亡は33例中3例9%, 術後6カ月以内の早期死亡は手術死亡例を含め8例であり, 一方術後1年以上の生存例は17例52%, 術後3年以上の生存は3例9%である. PD術後6カ月以内の早期死亡例8例中6例は術前, 高度の肝機能障害を合併しており, その死因は術後大量出血, 胆管空腸吻合部の縫合不全, 肝腎不全, 肝膿瘍, 肺炎などであった. 残り2例も軽度の肝機能障害を合併していたが, その死因は術後71日目に輸血後肝炎, および145日目に癌性腹膜

\* 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—1

表1 PD術後の生存期間

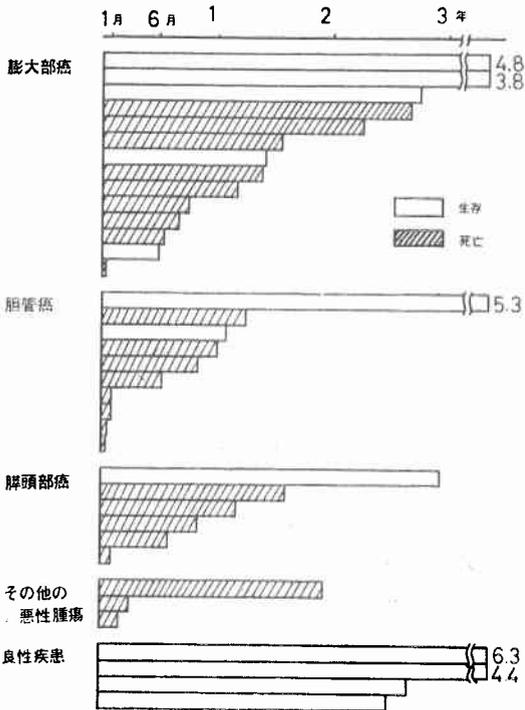


表2 PD手術症例の膵線維化の程度

	例数	膵線維化			
		—	+	++	+++
膵大部癌	9	2	5	1	1
胆管癌	10	2	8		
膵頭部癌	6		1	4	1
その他の悪性腫瘍	2		2		
膵石症	2				2
膵大部良性閉塞	1		1		
	30	4	17	5	4

- 線維増生なし
- + 小葉間のみ軽度
- ++ 小葉間に高度、小葉内に軽度
- +++ 小葉間、小葉内に高度

化を認め、(++)以上のものが9例30%である。疾患別では膵石症の2例が(+++)を示し、膵頭部癌6例中5例が(+++)以上を示したのに対して、膵大部癌、胆管癌では(+)を示す例が多い。また小膵管の拡張が大多数の例にみられ、一般に膵線維化の高度な症例には腺房の萎縮を認めた。ラ氏島細胞の萎縮は膵石症の1例に認めたのに過ぎない。

これら膵線維化がPD術後進展するの否かを知る目的で、術後6カ月以上経過した症例の剖検膵で検索した(表3)。症例1は49歳男の膵大部癌例で、PD術後17カ月に癌再発により死亡した。本例の手術時の膵病変は小葉間に軽度の線維化を認めるのみであったが、剖検時の膵では(+++)と明らかに進行した。ただし本例は膵実質内に癌再発によると思われる癌浸潤を認めた。症例2は51歳男の膵大部癌例で、PD術後6.3カ月に転移性肝癌により死亡したものであるが、剖検時に残存膵に癌は認めていない。本例の膵線維化は手術時(+)より剖検時

炎によるものであった。

II 残存膵の線維化とその推移

PD術症例について、切除膵の断端部の病理組織学的検査により、残存膵の病変を推測した。膵線維化の程度は Hematoxyline Eosin 染色, Azan Mallory 染色により検索した。線維化の程度を線維増生のないものを(—),小葉間のみ軽度存在するものを(+),小葉間に高度、小葉内に軽度存在するものを(++),小葉内にも高度に認めるものを(+++)と分類した(表2)。PD術の対象となる疾患では、30例中26例87%に何らかの膵線維

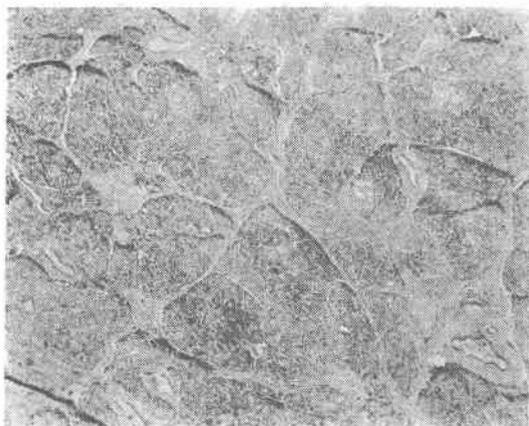
表3 PD術後剖検例の検討

症例	診断	術後生存期間	膵線維化		癌再発	50g OGTT	<sup>131</sup> I-Triolein
			手術時	剖検時			
49 M	膵大部癌	17ヶ月	±	++	+	前境界型	13ヶ月後 3.7%
51 M	同上	6.3ヶ月	+	++	—	前境界型 2ヶ月後糖尿病型	1.5ヶ月後 4.3%
53 M	十二指腸肉腫	23ヶ月	±	++	—	前正常型 21ヶ月後境界型	5ヶ月後 2.4% 21ヶ月後 17.4%

図1 表3に示す症例3の手術時切除標本。小葉間に線維増生を認めるが、腺房細胞やラ氏島細胞に異常所見はない。(H.E.染色)



図2 同症例の剖検時膵標本。線維化は小葉間だけでなく小葉内にも進展増生し、腺房細胞の変性萎縮を認める。本図では明らかでないが、ラ氏島の肥大も著明である。



(++)と進行を示した。症例3は53歳男の十二指腸肉腫例で、PD術後23カ月に転移性肝肉腫により死亡した。しかし残存膵に肉腫は証明されなかった。本例の膵線維化も(±)より(+++)へ明らかに進行した像を示した(図1, 2)。

以上3例のPD術後の膵線維化の進行と膵機能との関係を見ると、症例2, 3では50g OGTTによる耐糖能低下を示す。また<sup>131</sup>I-Triolein糞便中排出率による脂肪消化吸収試験の成績では、症例1, 2は術後13カ月および1.5カ月の検査でいずれもほぼ正常値を示す。しかし症例3では術後5カ月および21カ月目に測定したが、21

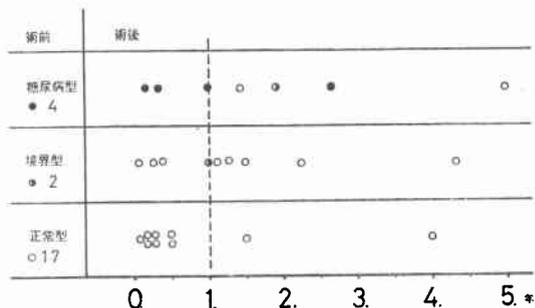
カ月後すなわち死亡2カ月前には2.4%より17.4%へと急激に増加し、脂肪消化吸収障害を示した。

III 残存膵の内外分泌機能

1) 糖負荷試験

PD術前後の50g OGTTを測定した症例は23例である(表4)。判定は糖尿病診断基準委員会の勧告値<sup>9)</sup>にしたがった。術前に正常型を示したものが17例74%、境界型2例9%、糖尿病型4例17%であり、糖尿病型4例中2例は膵石症例である。正常型17例のうち、術後1年以内に検査されたものが10例で、うち3例が境界型に移行した。また術後1年以上経て検査されたものが9例で、う

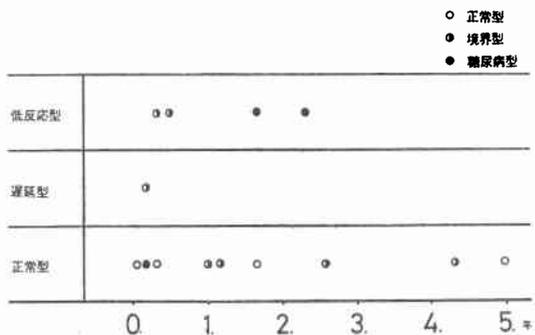
表4 PD術後の50g OGTTの推移



ち2例が糖尿病型へ、5例が境界型へ移行し、正常型に留まったものは2例に過ぎない。術前境界型の2例のうち1例は術後1年10カ月の検査で糖尿病型に移行し、術前糖尿病型の4例は、術後も糖尿病型を示し、術後耐糖能が回復した症例はない。以上の成績を術後経過年数により表示すると、年数がたつにしたがい、耐糖能障害が発現ないし進行する傾向がうかがわれる(表4)。

PD術後の50g OGTTと同時に測定したIRI反応では、耐糖能が正常型を示した。4例はすべてIRI反応も正常型を示した耐糖能が境界型の7例ではIRI反応

表5 PD術後の50g OGTT時の反応



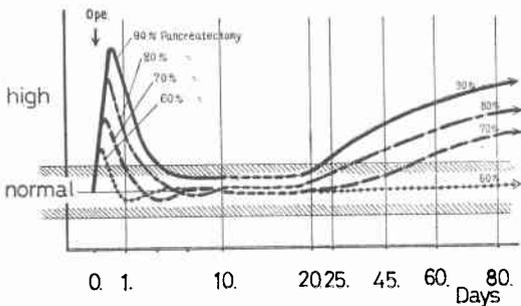
○ 正常型  
● 境界型  
● 糖尿病型

が正常型4例、遅延型1例、低反応型2例であり、糖尿病型の3例ではIRI反応が正常型1例、低反応型2例であった(表5)。すなわち耐糖能が正常型を示す例はIRI反応は正常型を示し、耐糖能障害を示す例でも、半数がIRI反応は正常型を示した。 $\Delta$ IRIと $\Delta$ BSの30分比でも類似の成績を示した。以上の成績は、PD術後遠隔時に糖尿病の発生の可能性を示唆するが、oxyhyperglycemiaの混在も否定できない。ただし、術後早期の測定で正常型を示しながら、遠隔時にoxyhyperglycemia型へ移行する症例については、今後の検討が必要であろう。

2) 膵切除量と高血糖

PD術後患者の長期追跡調査により、経過年数に比例して、残存膵の線維化の進行と耐糖能障害発見の頻度が増加する傾向にある。そこで種々の程度の膵切除量に対する高血糖発生機序について実験的研究を行った<sup>9)</sup>。すなわちWister系ラットを使用し、約90%、80%、70%、60%の膵部分切除後、経目的に80日間、血糖変動と残存膵ラ氏島B細胞の電顕所見を対比観察した。実験ラット数は各群30匹以上で、適宜屠殺した。血糖値の平均的変動は術後24時間以内に一時性的高血糖をきたすことが多く(1期)、高血糖の程度は大量切除群に著明である。この時期の高血糖は90%切除群では95%の頻度でみ

図3 膵切除量による血糖上昇の経時的変動 (Rat)



られ、80%切除群では62%、70%切除群では40%、60%切除群では24%の頻度に見られた。その後、多くは一旦正常値に復し(2期)、90%切除群では術後20日頃より、80%切除群では30日頃より、70%切除群では55日頃より、再び高血糖状態に移行する(3期)。60%切除群では術後80日までの観察では正常値を維持することが多い。なお、術後80日間の観察で3期に移行しない、すなわち高血糖を示さないラット数の頻度は90%切除群で5%、80%切除群で25%、70%切除群で40%、60%切除群で64

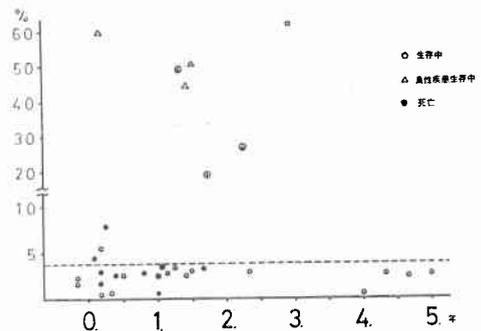
%であった(図3)。

残存膵ラ氏島B細胞の電顕的観察では、1期では $\beta$ 顆粒はほぼ完全に消失した。その後の正常血糖を示す2期では、B細胞は各種成熟度の $\beta$ 顆粒でみとされ、細胞小器官は機能亢進所見を示した。その後再び高血糖をきたす3期では、再びB細胞より $\beta$ 顆粒が消失し、細胞小器官は機能亢進所見を示した。この間、一部のB細胞は萎縮しすでに機能も廃絶したと思われるdark cellへの移行を認めた。なお、この実験群では残存膵の線維化はほとんど認められなかった。

3) 脂肪消化吸収試験

<sup>131</sup>I-Trioleinの糞便中排泄率による脂肪消化吸収試験を21症例に対し、32回施行した(表6)。正常値は排泄率4%以下である。PD術後に検査した21症例中正常値を

表6 PD術後の脂肪消化吸収試験の推移 (<sup>131</sup>I-Triolein 糞便中排泄率)



示したものの14例67%、異常値を示したものの7例33%であり、とくに10%以上の高度障害を示したものは膵石症の2例を含めて4例である。またPD術後5ヵ月および1年7ヵ月の検査で正常値を示した2例が、それぞれ術後1年8ヵ月および2年3ヵ月に17.5%および26%と排泄率が増加し、その後2ヵ月および1ヵ月で癌再発により死亡した。その他検査後3ヵ月以内に癌再発により死亡した例を二重丸で表示した。

PD術後の経過年数と脂肪消化吸収試験の成績をみると、術後1年以上経て検査した17例中11例は正常値を示し、うち9例は健在である。また異常値を示したものは6例で、うち3例はその後3ヵ月以内に腫瘍死し、2例は膵石症例である。すなわち悪性腫瘍患者で、異常値を示しながら長期生存例はわずか1例に過ぎない。一般に脂肪消化吸収は術後年数を経ても障害が発現することは極めて少ないと考えられるが、膵石症ではPD術により

確実に悪化し、また悪性腫瘍例で PD 術後の経過中に急に異常高値を示すと癌再発が強く疑われる。

脂肪消化吸収試験と糖負荷試験の成績の関係は、脂肪消化吸収障害の無い24例中、耐糖能が正常型を示すものが14例58%で、残り10例42%に耐糖能障害を認める。これに対して、脂肪消化吸収障害の有る8例は、すべて耐糖能障害を認め、しかも糖尿病型が5例62%である。すなわち、50g OGTT が正常型を示す14例は、全例脂肪消化吸収試験も正常であるが、境界型を示す10例中3例30%、糖尿病型を示す8例中5例63%に脂肪消化吸収障害を認め、両者の関係では糖代謝異常が脂肪消化吸収障害よりも敏感に反応するようと思われる(表7)。

表7 脂肪消化吸収試験と50g OGTT

		50g OGTT			
		正常型	境界型	糖尿病型	
脂肪消化吸収の障害	無	14 (58%)	7 (29%)	3 (13%)	24
	有	0	3 (38%)	5 (62%)	8
		14	10	8	32

#### 4) その他の事項

PD 術の対象疾患では、術前に栄養障害ならびに閉塞性黄疸を主体とした肝機能障害のパターンをとることが多い。われわれは術後1年以上生存した症例で、かつ術後1年以上経過した時点で検査し得た14例について術前後の血清総蛋白量の変動をみると、膵石症例を除き、術前異常低値を示した4例を含めすべて正常値に回復した。同様に A/G も術前異常を示した6例もすべて正常値に回復した。

肝機能検査成績の推移は、血清総 Bilirubin 値、血清 GOT、血清 GPT 値は術前高値を示しても PD 術後比較的早期に正常値に復するが、Cholin esterase 値は14例中術前異常値を示した例は、術後1年以上経過しても正常値に回復する傾向は少ない。Alkaline phosphatase 値も一般に軽度の回復傾向を示すが、正常値に復さない例が多い。

術後遠隔時の体重変動を20例に測定したが、術前の体重に比し平均5.2%の減少を示し、とくに膵石症では2例とも20%以上の減少を示した。

#### IV 考 察

PD 術の際の膵切断部位は、上腸間膜静脈と上腸間膜動脈の間、ないし上腸間膜動脈の左側に沿って行われる

ので、残存膵量は概ね40~50%と推定される。正常膵の場合は10~20%の残存で膵外分泌機能はよく代償されるといわれているが<sup>9)</sup>、PD 術の対象疾患では膵管開口部の狭窄閉塞などにより、すでに膵は形態的機能的異常に陥っている例が多い。したがって残存膵の機能予備能力を把握することが、術後管理の上で重要である。

切除膵断端部の病理組織学的検査による残存膵病変の推定では、30例中26例87%に種々の程度の膵線維増生を認め、とくに線維増生が小葉間だけでなく小葉内にも進展した中等度ないし高度線維化例が9例30%に存在した。また PD 術後遠隔時に死亡した症例の剖検所見より、膵空腸吻合術を行ったにも拘らず、術後経過中に膵線維化が明らかに進行していることを認めた。これらの症例ではまた膵内外分泌機能障害の進行をあわせ認めた。したがって膵線維化の発生や進行を助長するような手術々式は可及的に避けるべきであろう。

PD 術後の消化管再術式は膵管空腸吻合術と膵管結紮術に大別されるが、Tiscornia ら<sup>9)</sup>の膵管結紮実験では膵管再開通により膵機能の回復を認め、Fish ら<sup>6)</sup>も臨床的に膵管閉塞例では膵萎縮を認め、閉塞を解除することにより、機能が回復することを報告した。一方膵線維化は不可逆性病変であるので膵管再開通によっても改善されないという考えも強く、Goldsmith ら<sup>9)</sup>は膵管空腸吻合術34例と膵管結紮術45例について膵組織像を比較し、両群とも膵管の拡張を認めたが、小膵管はよく保持され、腺房細胞の形態は正常であり、有意の差を示さないと報告した。しかし膵線維化については触れていない。われわれは膵空腸吻合術によって、膵線維化ならびに膵機能の改善例の経験はないが、慢性膵炎手術症例の検討により<sup>10)</sup>、膵管結紮術はより早期に膵線維化が進行するものと思われる。また危惧される逆流性膵管炎の発生もなく、生理的と考えられる膵空腸吻合術を全例に施行した。

なお、膵線維化の進行防止のため、術中残存膵の血行障害をきたさないような手術操作が必要であり、禁酒などの術後管理の徹底も必要である。

膵癌症例の糖質代謝に関して、Bell<sup>11)</sup>による剖検例の検索では、40歳以上男子の膵癌例は同年代の非膵癌例に比し、糖尿病合併が5.3%と約2倍にみられ、女子ではこの傾向がさらに強いという。したがって術前検査で糖質代謝異常を示さない例でも、その予備能力の低下が推測される。PD 術後遺症として長期生存例に糖尿病を合併することは比較的よく知られているが、一般にその

程度は軽く、食事管理により容易に調節しうる。Warren ら<sup>12)</sup>によると192例中22例11%に、Goldsmith ら<sup>9)</sup>も膵管空腸吻合例で12%、膵管結紮例で9%に糖尿病の発生をみている。しかし Fish ら<sup>6)</sup>のPD術後20~84カ月の長期生存6例の遠隔時調査によると、糖尿病移行例は認められなかったという。教室例の術前50g OGTTの成績では、23例中6例に耐糖能異常を示し、うち糖尿病型は膵石症の2例を除くと、21例中2例10%である。PD術後1年以上5年までに測定し得た11例では、9例に耐糖能異常を認め、術前に正常型を示しても、術後遠隔時には境界型や糖尿病へ移行する。

ラットによる膵炎切除実験においても、術後の一定期間は残存膵B細胞の代償性代謝亢進時期を認め、血糖も正常値を維持するが、やがてB細胞は疲弊して dark cell に陥り、高血糖期に移行する。臨床例では膵切除量はほぼ50%と一定であるが、残存膵病変の程度と膵内外分泌機能予備能力の低下が術後の糖質代謝を規制して行くものと考えられ、糖質代謝の実験成績は臨床経過をよく反映しているように思われる。

したがって、術後に50g OGTTが正常型を示しても、糖尿病食に準じた食事を投与して、ラ氏島B細胞代謝の異常亢進を避けることが肝要である。また膵性糖尿病へ進行した患者の治療には、insulin療法を行い、B細胞刺激剤であるスルフォニール尿素剤は、すでにB細胞が疲弊しているため、無効であるだけでなく禁忌といえる。

膵部分切除により胆汁量は当然減少するが、脂肪の消化吸収は術後長期にわたり正常値を維持する。PD術後の経過中に突然<sup>131</sup>I-Triolein便中排泄率が増加する場合は、膵癌の再発が示唆される。Warren ら<sup>12)</sup>によると、膨大部領域癌ではすでに術前にWirsung管の閉塞をきたし、二次的に膵の線維化と血行障害が存在する。したがって、腺房細胞の部分的変性を認め、やがて外分泌機能不全状態へ移行するであろうと報告した。そしてPD術後192例の検索で43例22%に外分泌機能不全を認めたという。しかし、多くは障害が軽度であるので、脂肪摂取量を調節することで症状は改善されうる。Fish ら<sup>6)</sup>の6例の遠隔調査では、2例の軽度脂肪性下痢に対しては食事療法により、1例の高度脂肪性下痢を伴う40ポンドの体重減少例に対しては、酵素剤の大量投与により、症状の改善と体重の回復をみたという。教室でも膵石症例の1例に脂肪便を認めたが、1日30gの脂肪量、脂溶性ビタミン、Ca剤、大量頻回のpancreatinなどの膵酵素剤投与により軽快した。Longmire ら<sup>13)</sup>は酵素剤

投与などの積極的術後管理を行っても、体重減少が進行する症例は癌再発を示唆すると報告している。

脂肪消化吸収試験による外分泌機能検査と50g OGTTによる内分泌機能検査の関係では、すでに述べたように、耐糖能障害が脂肪消化吸収障害に先行するように思われ、脂肪消化吸収障害があると、全例に耐糖能障害が存在した。この理由を同一レベルで論ずることはできないが、膵機能障害に対して50g OGTTがより敏感に反応すると考えられる。さらに糖の消化吸収試験や脂質代謝との対比により検討する必要がある。

蛋白質の消化吸収も脂質に準ずるといわれているが<sup>7)</sup>、血清総蛋白量や血清アルブミン量は長期生存例ではほぼ正常域を維持した。しかし体重は長期生存例においても術前値に比し平均5.2%の減少を示した。

PD術後後期合併症として、現在最も重要な問題の1つは癌再発であるが、手術適応や術式と関係するので本稿では省略した。その他の合併症としては、術前の肝機能障害の術後推移、術後逆流性胆管炎、術後消化性潰瘍<sup>12)</sup>、胃幽門洞や十二指腸切除に伴う上部消化管ホルモンの調節機構のimbalance<sup>14)</sup>などがあり、したがってPD術施行症例に対しては、綿密なる全身的管理を術後長期にわたって行うことが肝要である。

### むすび

教室における膵頭十二指腸切除術37例について、とくに術後6カ月より5年にわたる遠隔時の残存膵の病態生理とその形態学的病変の関連性、および術後管理について検討した。

手術対象例は術前より膵線維化を伴う例が多く、膵空腸吻合術を施行しても術後膵線維化は進行する。耐糖能は術前ないし術直後に正常型を示しても、長期経過中に異常型に移行する可能性が大である。脂肪消化吸収は術後長期にわたり正常値を維持することが多いが、経過中に突然異常値を示す場合は悪性腫瘍の再発を示唆する。

### 文 献

- 1) Whipple, A.O. et al.: Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater, *Ann. Surg.*, **102**: 763—779, 1935.
- 2) 本庄一夫ほか: 日本における膵癌治療の現況。日癌治, **10**: 82—87, 1975.
- 3) Tsuchiya, R. et al.: Pancreatoduodenectomy: our experiences and method of reconstruction, *Jap. J. Surg.*, **1**: 167—172, 1971.
- 4) 葛谷信貞ほか: 糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告。糖尿病, **13**: 1—7, 1970.

- 5) 吉野泰三：膵広汎切除後に発生する糖尿病に関する実験的研究。臨床電顕誌，9：241—255，1976.
- 6) Fish, J.C. et al.: Digestive function after radical pancreaticoduodenectomy. Amer. J. Surg., 117: 40—45, 1969.
- 7) Carey, L.C.: The pancreas, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1973.
- 8) Tiscornia, O.M. et al.: Microsurgery of the canine pancreatic duct, Surg., 58: 58—72, 1965.
- 9) Goldsmith, H.S. et al.: Ligation versus implantation of the pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy. Surg. Gynec. Obstet., 132: 87—92, 1971.
- 10) 伊藤俊哉 ほか：急性並びに慢性膵炎の手術療法。臨床と研究，53：1661—1668，昭51.
- 11) Bell, E.T.: Carcinoma of the pancreas. 1. A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases. 2. the relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus. Amer. J. Path., 33: 499—523, 1957.
- 12) Warren, K.W. et al.: A long-term appraisal of pancreaticoduodenal resection for periampullary carcinoma. Ann. Surg., 155: 653—662, 1962.
- 13) Longmire, W.P. et al.: Certain factors influencing survival after pancreaticoduodenal resection for carcinoma. Amer. J. Surg., 111: 8—12, 1966.
- 14) 和田武雄：消化管ホルモンの臨床，第9回日本消化器外科学会，特別講演，東京，1976.