

膵頭部領域癌に対する膵頭・十二指腸切除術—とくに 臨床検査より見た残存膵の機能について

山口大学第1外科 (主任: 八牧力雄教授)

森 文樹 宮下 洋 守田 信義
江里 健輔 八牧 力雄

PANCREATICODUODENECTOMY FOR PERIAMPULLARY CARCINOMA WITH SPECIAL REFERENCE TO FUNCTION OF REMNANT PANCREAS

Fumiki MORI, Hiroshi MIYASHITA, Nobuyoshi MORITA,
Kensuke ESATO and Rikio YAMAKI

The Department of Surgery I, Yamaguchi University School of Medicine

膵頭十二指腸切除を行った25症例について、手術成績および残存膵の機能と組織学的所見との関係を検討した。Whipple 変法9例, Child 変法15例, 膵全摘出1例で、最近の13例に対しては空腸係蹄を用いたChild 変法により消化管を再建した。術後1カ月以内の死亡は4例(16.0%)であったが、Child 変法を用いるようになり、手術死亡は7.7%に減少した。術後半年から7月6カ月の追跡調査では、A/G 比の軽度低下、アルカリホスファターゼの中等度上昇を認めたが、全身状態、肝機能は良好であった。脂肪吸収および耐糖試験による残存膵内・外分泌能は膵組織の線維化と密接な相関々係を有し、線維化が増強するにつれて、残存膵機能は低下した。

索引用語 膵頭十二指腸切除術, 残存膵機能, 膵線維化, 脂肪吸収試験, 耐糖試験

1935年 Whipple が膵頭部領域癌に対する根治手術として膵頭・十二指腸切除術, Pancreaticoduodenectomy (以下 PD と略す) を初めて報告して以来、種々の術式が改良され、術後合併症の発生率および死亡率は低下した。しかし、本法には依然未解決の問題が多い。

われわれは過去10年間余に PD を行った25症例について、手術成績と遠隔時の病態、とくに残存膵の機能について検討を加えたので報告する。

I. 自験例の概要

1) 症例の内訳

昭和40年から昭和51年までに膵頭部領域癌51例を経験した。その内訳は膵頭部癌27例, 膵内胆管癌10例, 乳頭部癌14例で、この内 PD を行いえたものは、それぞれ6例, 5例, 14例で、切除率はそれぞれ28%, 50%, 100%であった(表1)。

2) 臨床所見

表1 Patients with Periapillary Carcinoma

| Site of Carcinoma | Surgery | | Total |
|-------------------------|------------|---------|-------|
| | Palliative | Radical | |
| Pancreas Head | 21 | 6 | 27 |
| Distal Common Bile Duct | 5 | 5 | 10 |
| Ampulla of Vater | 0 | 14 | 14 |
| Total | 26 | 25 | 51 |

51例の臨床症状をみるに、黄疸が95.7%と最も高く、次いで全身倦怠感、食欲不振がそれぞれ89.4%、体重減少83%で、その他、全身瘙癢感、悪感発熱、下痢、腹痛などが出現した。理学的所見では肝腫大74.5%、Courvoisier 症候群59.5%、腹水25.5%、糖尿10.6%であった。

3) 手術々式

根治手術を行った25例の術式は Whipple 変法9例, Child 変法15例, 膵全摘出1例であった. 最近の13例に対しては空腸係蹄を用いた Child 変法により消化管を再建した. 膵・空腸吻合に際し, 残存膵管内にポリエチレン製 splint tube を挿入, 膵断端を数針のマットレス縫合で止血し, この splint tube を空腸係蹄内をを経て体外に誘導した後, 空腸漿膜筋層と膵断端を2層に吻合した. 膵管拡張例に対しては, 吸収性縫合系で膵管・空腸粘膜吻合をも併せ行った. 総胆管と空腸は2層に端側吻合した. 膵および総胆管・空腸吻合部にはそれぞれ排液管を挿入した(図1).

図1 Schematic diagram in our clinic modified from Child operation. A small plastic tube inserted into the pancreatic duct is pulled out extra-abdominally through a short segment of jejunal loop.



表2 Mortality within A Month after Pancreaticoduodenectomy

| Site of Carcinoma | Incidence, % |
|-------------------------|--------------|
| Pancreas Head | 50.0 (3/ 6) |
| Distal Common Bile Duct | 0 (0/ 5) |
| Ampulla of Vater | 7.1 (1/14) |
| Total | 16.0 (4/25) |

The mortality within a month after surgery was regarded as relating directly to the operative invasion.

4) 手術死亡率と遠隔成績

根治手術後1ヵ月以内の死亡を手術死亡とすると, 膵頭部癌3例, 乳頭部癌1例の計4例(16.0%)がこれに該当した(表2). 死因は, それぞれ術後出血, 膵・空腸吻合不全による汎発性腹膜炎, 敗血症, 急性腎不全であった. 遠隔成績をみるに膵頭部癌では6ヵ月以上の生存率は20%(1/5)で, 1年以上のものはなかった. 膵内

表3 Survival Rate after Pancreaticoduodenectomy

| Site of Carcinoma | Survival Rate, % | | |
|-------------------------|------------------|----------------|-----------------|
| | 6 months or more | 1 year or more | 5 years or more |
| Pancreas Head | 20 (1/ 5) | 0 (0/ 5) | 0 (0/ 5) |
| Distal Common Bile Duct | 100 (5/ 5) | 80 (4/ 5) | 0 (0/ 5) |
| Ampulla of Vater | 64 (7/11) | 36 (4/11) | 18 (2/11) |
| Total | 62 (13/21) | 38 (8/21) | 10 (2/21) |

胆管癌では6ヵ月以上100%(5/5), 1年以上80%(4/5), 5年以上のものはなかった. 乳頭部癌では6ヵ月以上64%(7/11), 1年以上36%(4/11), 5年以上18%(2/11)で, このうちには7年10ヵ月に及ぶ長期生存の1例が含まれている(表3).

5) 術後合併症

膵・空腸吻合不全が37.5%(9/24)と最も多く, 9例中, 外科的処置を要したもの5例, 保存的治療が可能であったもの4例であった.

その他, 胆管・空腸吻合不全, 腹腔内膿瘍がともに12.5%(3/24), 敗血症, 手術創感染, 急性腎不全がそれぞれ8.3%(2/24), 胆管炎, 血管内凝固症候群がともに4.2%(1/24)に発生した.

6) 手術死亡および膵・空腸吻合不全に及ぼす因子

60歳以上, 血清総ビリルビン値10mg/dl以上, 血清アルブミン値2.5g/dl以下, 血清GPT 30単位以上, 肝腫大および Courvoisier 症候群陽性例に手術死亡(術後1ヵ月以内の死亡)や膵・空腸吻合不全が高頻度にみられた(表4). すなわち肝機能障害が手術後に大きな影響を与えるものと考えられた.

II. 膵頭・十二指腸切除後の病態, とくに残存膵機能について

術後6ヵ月から7年6ヵ月にわたり生存している6例の患者に対し, 血液生化学検査, ¹³¹I-triolein による脂肪吸収試験, 耐糖試験を行い, 術後の病態, 特に残存膵機能の検索を行った.

1) 血液生化学検査

対象となった6症例の年齢は45~70歳, 平均64歳, 追跡期間は術後半年~7年6ヵ月, 平均2年7ヵ月で, いずれも退院時に比較して体重が3~9kg, 平均5kg増加していた(表5). これら6症例における測定値の平均は, 血液ヘモグロビン13.9g/dl, 血清アルブミン3.3g/dl, A/G比0.86, アルカリホスファターゼ68単位, GOT 33単位, GPT 28単位であった(図2). すなわち, A/G比の軽度低下とアルカリホスファターゼの中等度の上昇を

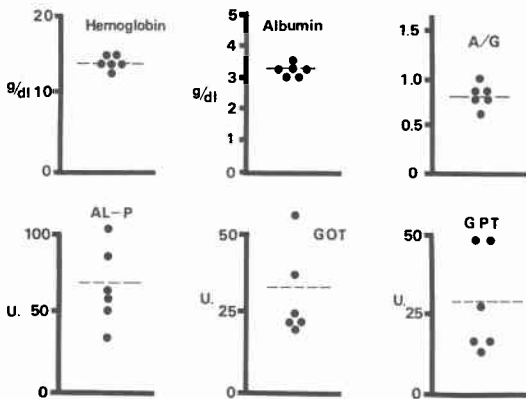
表4 Leakage of Pancreatico-jejunal Anastomosis & Mortality within A Month after Surgery

| | Incidence, % | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|----------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|-------------|---------------------|-------------|----------------------|--------------|
| | Age (yrs) | | Bilirubin (mg/dl) | | Albumin (g/dl) | | GPT (u.) | | Amylase (u.) | | Hepatomegaly | | Courvoisier Syndrome | |
| | ≥60 | <60 | ≥10 | <10 | ≥2.5 | <2.5 | ≥30 | <30 | ≥200 | <200 | + | - | + | - |
| Leakage | <u>46</u> (6/13) | 38 (3/8) | <u>62</u> (8/13) | 13 (1/8) | 30 (3/10) | 55 (6/11) | <u>60</u> (6/10) | 27 (3/11) | 43 (7/16) | 40 (2/5) | <u>53</u> (8/15) | 17 (1/6) | <u>55</u> (6/11) | 30 (3/10) |
| Mortality | <u>31</u> (4/13) | 0 (0/8) | <u>23</u> (3/13) | 12 (1/8) | 10 (1/10) | 27 (3/11) | <u>20</u> (2/10) | 18 (2/11) | 19 (3/16) | 20 (1/5) | <u>27</u> (4/15) | 0 (0/6) | <u>27</u> (3/11) | 10 (1/10) |

表5 Synopsis of Patients Undergoing Follow-up Studies

| Patient No. | Age (Yrs) | Sex | Years after Surgery | Gain in Weight (kg) |
|-------------|-----------|-----|---------------------|---------------------|
| 1 | 70 | M | 7.5 | 9 |
| 2 | 67 | F | 3.5 | 8 |
| 3 | 71 | M | 1.6 | 2 |
| 4 | 62 | M | 1.3 | 5 |
| 5 | 67 | F | 1.2 | 3 |
| 6 | 45 | F | 0.5 | 3 |
| mean | 64 | | 2.6 | 5 |

図2 Follow-up study on blood chemistry in six pancreaticoduodenectomized patients before 6-90 months (31 months on the average). General condition of most patients was good with a slight decrease in A/G ratio and a moderate increase in alkaline phosphatase.



認めたが、全身状態、肝機能はほぼ満足すべきものであった。

2) 膵外分泌機能

¹³¹I-triolein 100μCi カプセルの経口投与後、8時間

までの経時的血中濃度と72時間までの糞便中排泄率を測定し、脂肪吸収試験を行った 対照として胃全摘出後1カ月以上を経過した、平均年齢61歳の8症例を選んだ。PD 群では¹³¹I-triolein 投与後4時間目に、8.3±1.2%と最高の血中濃度を示し、正常に近い吸収を示したが、胃全摘出群では遅延し、投与後8時間目にして、ようやく7.8±1.4%と最高血中濃度となった(図3)。排泄率はPD 群5.2±2.8%、胃全摘出群7.3±3.2%で両者間に統計的有意差を認めた(p<0.05)(図4)。

3) 膵内分泌機能

PD 術後6カ月以上経過した8例について、ブドウ糖50gを経口的に投与し、耐糖試験を行った。日本糖尿病学会規定にしたがってその結果を分類すると、正常型はなく、境界型3例、糖尿病型5例、食事療法で十分コントロールすることができ、インシュリン投与を必要としたものはなかった。

4) 残存膵の線維化とその機能

膵組織の線維化の程度を4段階に分類した。

すなわちI度は軽度の結合織増生が間質にのみ認められるが、ほぼ正常に近い像のもの、II度は間質の結合織増生が一層強くなり、膵管の拡張とその周囲の線維増殖

图3 ¹³¹I-三油酸 (100μCi) 试验。脂肪的吸收在胰十二指肠切除组 (PD) 中几乎正常,但在全胃切除组 (TG) 中明显延迟。

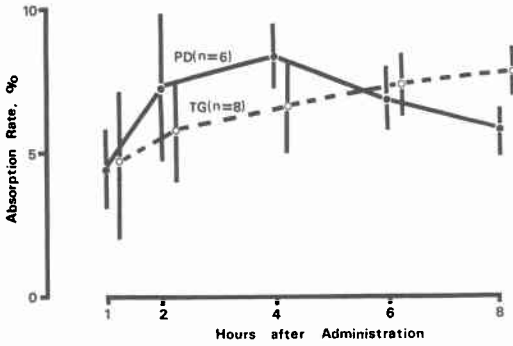


图4 ¹³¹I-三油酸在PD和TG中的排泄率存在统计学上的显著差异 (p<0.05)。

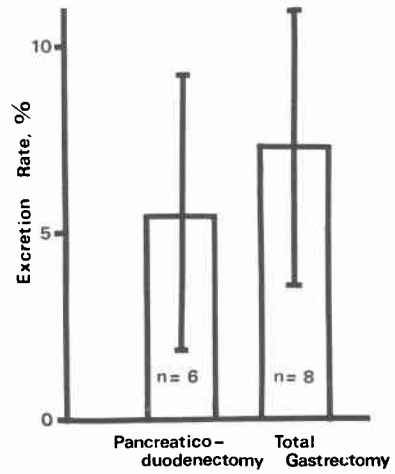
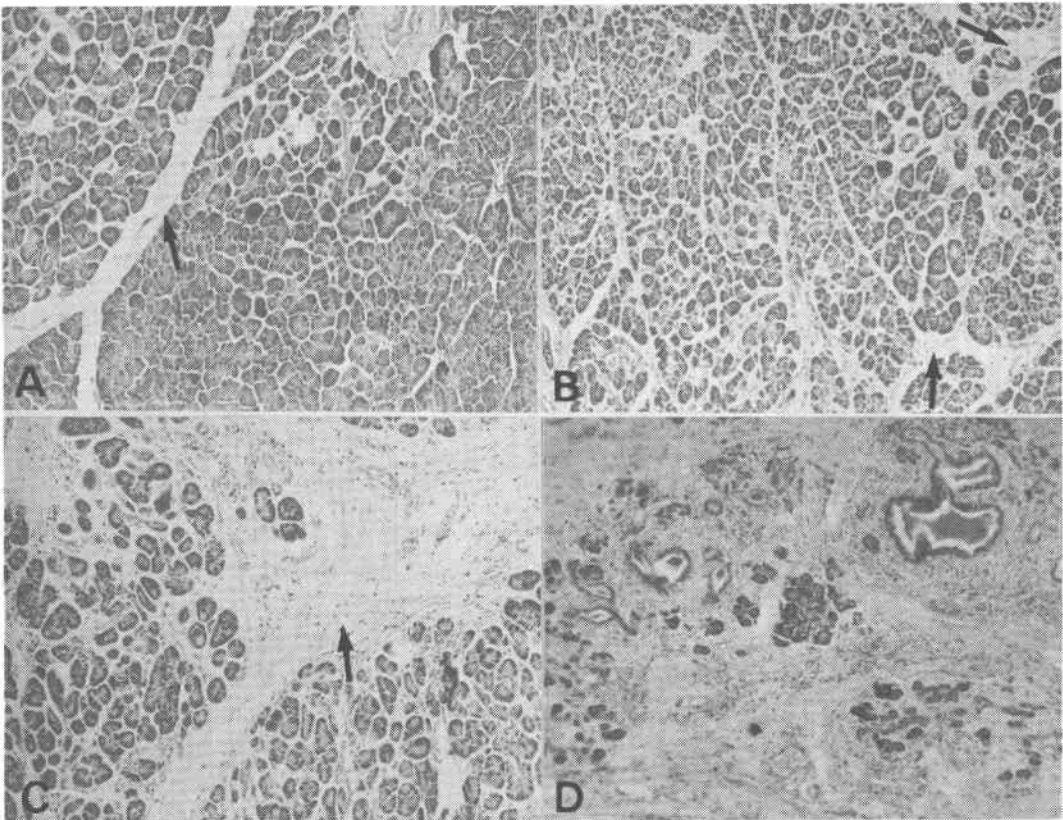


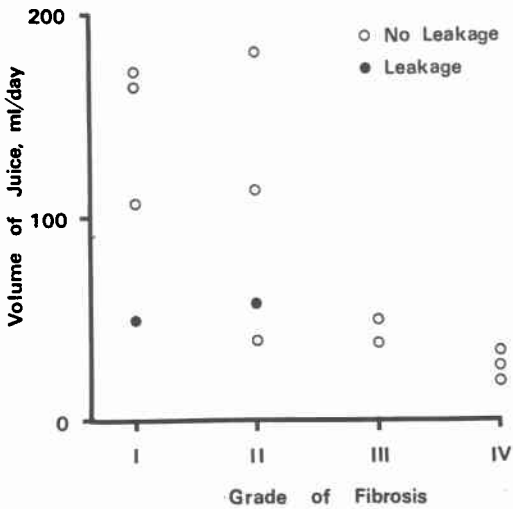
图5 显微照片显示了胰腺纤维化的程度 (箭头)。A. 轻微的间质纤维化 (Grade I)。B. 中度的间质纤维化伴有结缔组织增殖 (Grade II)。C. 纤维化进展到腺泡伴有细胞浸润 (Grade III)。D. 腺泡萎缩由于明显的纤维化 (Grade IV)。



を伴うもの、Ⅲ度は結合織増生が間質から小葉内へ浸入し、間質にリンパ球を主とする細胞浸潤のあるもの、Ⅳ度は強い結合織増生のため実質細胞が萎縮し、小葉構造がほとんど破壊されたものである(図5)。このようにすると組織学的検索が可能であった23症例の中、Ⅰ度6例、Ⅱ度7例、Ⅲ度6例、Ⅳ度4例であった。

術後ドレナージ・チューブよりの膵液量を2~3週間にわたり測定できた13例のうち、膵・空腸吻合不全をきたした2例を除く他の11例では、膵組織の線維化が強いものほど、膵液量は少なかった(図6)。検査を行った

図6 Relationship between pancreatic fibrosis and pancreatic juice volume drained from the tube in pancreatic duct. Both proportionate well in cases without leakage, but not in cases with leakage.



6例についてみるに、1例の膵・空腸吻合不全合併例を除き、膵の線維化が増強するにつれて、糞便中の脂肪排泄率は増加した(図7)。

耐糖試験を行った8例においても、膵の線維化が強い症例に糖尿病型のものが多かった(表6)。

以上の所見より遠隔時の残存膵の機能は組織の線維化と密接な相関々係を有することが明らかとなった。

考 察

膵頭部領域癌に対する膵頭・十二指腸切除術の手術死亡率は消化器癌に対する手術のなかでは最も高く、Fish²⁾ら(1964)は19.9% Monge³⁾ら(1964)は19.2%、Aston & Longmire⁴⁾(1974)は13.8%と報告している。本

図7 Relationship between the excretion rate of ¹³¹I-triolein and the degree of pancreatic fibrosis. Both proportionate well except in patients with leakage.

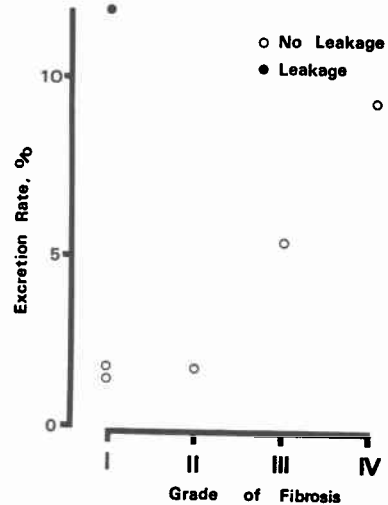


表6 Relation of Glucose Tolerance to Pancreatic Fibrosis

| Grade of Fibrosis* | Glucose Tolerance** | | |
|--------------------|---------------------|------------|----------|
| | Normal | Borderline | Diabetic |
| I | 0 | 1 | 1 |
| II | 0 | 2 | 0 |
| III | 0 | 0 | 2 |
| IV | 0 | 0 | 2 |
| Total | 0 | 3 | 5 |

* See Fig. 5 for "Grade" description.

** To evaluate endocrine function of the residual pancreas, 50 g. of glucose were given orally. The results of the test were classified according to the criteria in "The Japan Diabetic Society".¹⁾

邦では、本庄⁵⁾(1975)の全国集計824例の手術死亡率は20.8%である。この原因の大多数は膵・空腸吻合不全によるもので、その他には術後出血、敗血症、急性腎不全が挙げられている。膵・空腸吻合不全を避けるため、膵管結紮あるいは膵全摘出が行われたこともあった。Aston & Longmire⁴⁾によれば、膵管が拡張し、膵組織の線維化が強いものでは、膵・空腸吻合後の膵瘻発生頻度は比較的低いとはいえ、やはり膵管結紮の場合に比して高い。しかし、膵管を結紮しても、なお、約50%に膵瘻が発生する。膵全摘出では根治性は優れているが、膵の内・外分泌能が完全に廃絶するので、必ずしも推奨できない。Brunschwig⁷⁾は膵・空腸吻合には時間を

要し、たとえ吻合を行っても残存膵管の永久的開存に疑問があるなどの理由で、膵・空腸吻合を重要視せず、Goldsmith ら⁹⁾も膵・空腸吻合例と膵管結紮例とを比較し、手術死亡率、術後合併症の発生、剖検時の残存膵の組織学的変化に差異を認めなかったことより、膵・空腸吻合は不必要であると報告している。これに対し、神前ら⁹⁾は膵・空腸吻合時に膵管ドレナージを行えば、たとえ吻合不全が発生しても膵液の体外誘導により、致命的となることは少なく、また剖検により膵管の開存を確認したことより、膵・空腸吻合は行うべきであるとしている。われわれも最近では Child 変法で消化管を再建し、膵・空腸吻合に際し膵管内に、細管を挿入し、暫時体外に誘導することにしていく。かくして、13例中手術死亡1例、膵・空腸吻合不全2例の成績を得た。これは諸家の報告¹⁰⁾¹¹⁾とはほぼ同様である。Castellanos ら¹²⁾は切除可能な膵頭部癌症例の50%に尾側への癌浸潤があり、また膵全摘出は膵尾部を残存せしめた場合に比較して、術後合併症が少なく、術後の機能脱落に対する管理もそれほど困難ではないことを挙げ、Hicks ら¹³⁾は膵頭部癌が管内性に尾側へ転移し、あるいは膵癌が多中心性に発生することがあるとの理由で、ReMine ら¹⁴⁾は、膵全摘出後の管理は低脂肪食と膵酵素剤およびインシュリンの投与により容易に行い得ることを挙げ、膵頭部癌に対してすら膵全摘出を行うことを推奨している。しかし、膵頭部癌に対してのみならず、乳頭部癌や膵内胆管癌に対しても、膵全摘出を行うことには問題があろう。なぜならば、いまや膵・空腸吻合手技の向上と、Hamilton ら¹⁵⁾および Dudrick ら¹⁶⁾の報告によっても明らかのごとく経静脈的高カロリー栄養法とによって、膵瘻の発生を未然に防止しえるようになったからである。

膵頭十二指腸切除後の残存膵機能に関しては、Fish ら¹⁷⁾によれば全例に何らかの機能不全を認め、これは残存膵管の狭窄による膵実質の萎縮が原因であるとされ、さらに、横山ら¹⁸⁾は、膵管内に細管を挿入し、膵液を体外へ誘導することにより、膵の組織像はほぼ正常に保たれ、抜管後、膵管が空腸内へ開存している限り、残存膵の機能は良好であると述べている。われわれと同様白相¹⁹⁾も術後残存膵よりドレナージされた膵液量および脂肪吸収試験の結果は、膵組織の線維化の程度とよく相関することを認めている。磯松ら²⁰⁾は膵管の径が4mm以上の拡張例には高度の膵線維化を伴うので、膵管結紮の適応としている。しかし、辺見ら²¹⁾によれば必ずしも膵管拡張度と膵の線維化とは平行しない。Miyata²²⁾はPD

後の耐糖能の低下は残存膵のインシュリン分泌能の低下によると述べているが、われわれの検査しえた全例においても膵の内分泌機能は低下し、これは膵線維化の程度と良く相関していた。

結 語

過去10年間余に経験した膵頭領域癌に対する膵頭・十二指腸切除の25症例について、手術成績および残存膵の機能と組織学的所見との関係を検討し、内・外分泌機能はともに線維化の程度と良く相関することを認めた。

本論文の要旨は第7回日本消化器外科学会大会(鹿児島)、第10回日本消化器外科学会総会(神戸)にて発表した。

参考文献

- 1) 後藤由夫：内分泌疾患，糖尿病。総合臨床，21：1711—1716，1972。
- 2) Fish, J.C. and Cleveland, B.R.: Pancreaticoduodenectomy for Peri-ampullary carcinoma. Analysis of 38 cases. Ann. Surg., 159: 469—476, 1964.
- 3) Monge, J.J., et al.: Radical pancreatoduodenectomy. A 22 years experience with the complications, mortality rate, and survival rate. Ann. Surg., 160: 711—722, 1964.
- 4) Aston, S.J. and Longmire, W.P.: Management of the pancreaticoduodenectomy. Ann. Surg., 173: 332—327, 1974.
- 5) 本庄一夫他：日本における膵癌治療の現況。日癌治会誌，10：82—87，1975。
- 6) Aston, S.J. and Longmire, W.P.: Pancreaticoduodenal resection. Arch. Surg., 106: 813—817, 1973.
- 7) Brunschwig, A.: A report upon a technique for pancreaticoduodenectomy. S. G. O., 118: 263—264, 1964.
- 8) Goldsmith, H.S., et al.: Ligation versus implantation of the pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy. S. G. O., 132: 87—92, 1971.
- 9) 神前五郎他：われわれの膵空腸吻合と術後の膵機能。手術，30：711—720，1976。
- 10) 光野孝雄他：教室の膵空腸吻合術，手術，30：685—694，1976。
- 11) 宮崎逸夫他：膵空腸吻合術。日外会誌，77：604—605，1975。
- 12) Castellanos, J., et al.: Total pancreatectomy for ductal carcinoma of the head of the pancreas. Amer. J. Surg., 131: 595—598, 1976.
- 13) Hicks, R.E. and Brooks, J.R.: Total pancreatectomy for ductal carcinoma. S. G. O., 133: 16—20, 1971.

- 14) ReMine, W.H., et al.: Total pancreatectomy. *Ann. Surg.*, **172**: 595—603, 1970.
- 15) Hamilton, R.F., et al.: Effects of parenteral hyperalimentation on upper gastrointestinal tract secretions. *Arch. Surg.*, **102**: 348—352, 1971.
- 16) Dudrick, S.J., et al.: Spontaneous closure of traumatic pancreatoduodenal fistulas with total intravenous nutrition. *J. Trauma*, **10**: 542—533, 1970.
- 17) Fish, J.C., et al.: Digestive function after radical pancreaticoduodenectomy. *Amer. J. Surg.*, **117**: 40—45, 1969.
- 18) 横山育三他：膵臓外科における2, 3の問題について—特に膵頭十二指腸切除後の残存膵の変化について。手術, **27**: 1011—1018, 1973.
- 19) 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**: 16—30, 1973.
- 20) 磯松俊夫他：われわれの行っている膵空腸吻合術。手術, **30**: 695—702, 1976.
- 21) 辺見武彦他：慢性膵炎における膵管の形態と膵組織像について。日消会誌, **70**: 20—35, 1973.
- 22) Miyata, M., et al.: Insulin secretion after pancreatoduodenectomy. *Ann. Surg.*, **179**: 494—498, 1974.