

宿題報告

膵癌の診断および切除成績向上にむけての私どもの試み

京都大学医学部第1外科
鈴木 敏 敬

OUR TRIALS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

Takashi SUZUKI

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

教室で加療した膵癌270例中径2cm以下の小膵癌11例が含まれていた。いずれも胆汁または膵液うっ滞性の膵頭部癌で、本質的に進行癌と変りなく拡大郭清手術の必要性が喚起された。新しいマーカーCA 19-9は2cm以上に発育した膵癌の検出によく、膵炎との鑑別にも有用であった。血管合併膵切除28例を通じて門脈切除の安全性を確認したが遠隔成績に問題が残った。拡大膵全摘は脂肪肝をもたらすので拡大膵亜全摘にも関心をよせ、その術後残膵再生促進のための trypsin inhibitor の有用性を示した。膵切除後の生理的再建法の意義を核医学的手法を用いるなどして立証し、併せて幽門輪温存膵十二指腸切除の経験を披瀝した。最後に膵全摘10年生存例を供覧した。

索引用語：小膵癌、膵再生、膵切除再建法、膵亜全摘、幽門輪温存膵十二指腸切除

はじめに

1966年以降17年半の間に京都大学第1外科学教室で入院加療を受けた膵癌症例は270例である(表1)。これらは膵頭部癌175, 膵体尾部癌86, 膵全体癌9よりなっていた。このうち膵頭部癌は59例, 33.7%において病巣切除がなされ、膵体尾部癌も非治癒的ながら33例, 38.0%を切除した。膵全体癌も1例, 11.1%が切除され、結局膵癌全体としてみると病巣切除率は270例中93, 34.4%である。以上の切除施行例中、門脈または動脈合併切除例は、膵頭部癌18, 膵体尾部癌6であって、この血管合併切除例は全病巣切除例中の26.0%にも当たっている。本報告ではこれらの中膵頭部癌、とくにその切除可能例に焦点をあわせてその臨床的特質とそれに派生した2, 3の問題をとりあげ私見を述べる。

I. 径2cm以下の小膵癌について

膵癌取扱い規約によれば、肉眼的最大径2cm以下の膵癌をT₁と規定している。したがって現時点での膵癌の早期診断を論ずべく小病巣をとりあげるとすれば、この辺のものを対象とするのが妥当である。

表1 膵癌加療症例

(1966-1983, 8京大第1外科)

	患者数	切除(血管合併)	切除率	バイパス術	試験開腹など
膵頭部癌	175	59(18)	33.7%	98	18
膵体尾部癌	86	33(6)	38.0%	25	28
膵全体癌	9	1(0)	11.1%	5	3
計	270	93(24)	34.4%	128	49

上記膵癌270例中で、病巣を切除してその新鮮標本割面にみる肉眼的腫瘍最大径が2.0cm以下のものは11例であった。これら11例の小膵癌はいずれもが膵頭部癌で、その大きさは、1.2×1.0cmから2.0×1.5cmにわたっており、組織学的に管状腺癌7, 乳頭管状腺癌3, 腺扁平上皮癌1よりなっていた。膵頭部を前上部, 前下部, 後上部, 後下部, 主管部, 鉤部の6区域に分け、上記小膵癌の占居部位をさらに詳しくみたところ、後上部区域を占めるものが7例と最も多く、ついで主管部3, 前上部1であった。膵頭部の中でも後上部と主管部区域は胆管および主膵管に最も関与する部分であり、現在の小膵癌の多くは胆道または主膵管への病巣進展、つまり黄疸または膵液うっ滞を契機として発見されやすいという現実が裏書きされた。事実、これ

※第22回日消外会総会

<1983年11月9日受理>別刷請求先：鈴木 敏

〒606 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学部第1外科

ら11例の小膵癌中、黄疸をともなったものは9例を数えている。無黄疸であった残りの2例中1例は急性膵炎様症状をきっかけにERCPをへて診断されたものであり、残る1例は腹部不定愁訴で来院しやはりERCPで発見されたものである。

さて、上述したように膵癌早期診断のきっかけが胆汁または膵液うっ滞にあることに着目し、切除標本断面における腫瘍の主膵管および総胆管への肉眼的関わりを基に、小膵癌を以下の4群に分類している。

1群：主膵管、総胆管ともに圧迫浸潤が認められるもの

2群：主膵管に浸潤なく、総胆管のみに圧迫浸潤が認められるもの

3群：総胆管に浸潤なく、主膵管のみに圧迫浸潤が認められるもの





4群：主膵管、総胆管ともに圧迫浸潤が認められないもの

この切除標本をもとにした分類にあてはめると、上記11例の小膵癌は第1群6、第2群3、第3群2、第4群なしとなった。

まず各群ごとに血中のビリルビン、アマラーゼ、エラスターゼI、フェリチン、CEA、CA 19-9などをみた(表2)。とくに血清アマラーゼは第1と第3群で上昇するものと期待されたが、実際にはこの両群での陽性率は7例中4例にすぎなかった。ところがこの両群のエラスターゼIは3例全例が高値であった。後述するCA 19-9は4例全例が低値にとどまった。

次に上記小膵癌の画像診断である。まず超音波診断(以下US)とCTをみるに、術前に検査したUS 5例、CT 6例ともに腫瘍自体の直接描画を通じてprospectiveに膵癌と診断しえたものはなかった。しかし両者とも、胆道拡張や尾側膵管拡張の有無と程度は、切除標本で確めたごとくほぼ正確に判定しえた。

表2 径2.0cm以下の小膵癌分類と各種血中マーカー上昇率

	症例数	ビリルビン	アマラーゼ	エラスターゼI	CA19-9	フェリチン	CEA
第1群 	6	6/6	3/5	2/2	0/2	0/2	2/3
第2群 	3	3/3	0/3	0/1	0/1	1/2	0/2
第3群 	2	0/2	1/2	1/1	0/1	0/1	0/1
第4群 	0	-	-	-	-	-	-
計	11	9/11 (81%)	4/10 (40%)	3/4 (75%)	0/4 (0)	1/5 (20%)	2/6 (33%)

たとえば、第1群ではUS、CTともに全例に典型的なdouble duct signが描出され、いわばERCPの所見との表裏一体性を裏書きするものとして、たとえ病巣自体が描出しえなくても膵癌を強く示唆する有用なる所見であると理解した。

ERPをみるに、1、3群8例中造影不成功1例を除いて主膵管の閉塞または高度の狭窄像がえられたのは予想どおりであったが、2群では主膵管自体に著変なく、そして胆道撮影像からも胆道癌との鑑別は困難であった。

術前最終段階に施行している動脈撮影では、膵頭部アーケード自体に浸潤所見が示されたのは1群3/6、2群1/3、3群0/2で、その浸潤部は後上膵十二指腸動脈の一部に限局していた。つまり後上部区域に局在していた小膵癌の一部で上記動脈に浸潤所見が示されたものである。結局USにはじまり動脈撮影に終る諸検査を施行した上記小膵癌の中で、膵癌としての確認がもてず、その診断を最後の動脈撮影にまでもちこしたのは2群に属した2例のみで、その中の1例は遂に病巣切除標本を検索するまで胆道癌と誤診したものである。

最後にこれら2cm以下小膵癌の予後を検討したい。

まず膵癌取扱い規約に準じて上記11例のStageを決定すると、Stage I 3例、Stage II 6例、Stage III 2例よりなった。T₁でありながら6例がStage IIとなった理由はS因子によるもの3、Rp因子によるもの3、n(顕微鏡的リンパ節転移)因子によるもの3、V因子によるもの1であり、Stage IIIの2例はそれぞれS因子とV因子によるものである。

既述のごとく全例に病巣切除がなされているものの、最長生存はStage Iで標準的膵全摘後4年半に肝臓癌で死亡した例であり、最短は抗癌剤の副作用により血球減少、DIC症状で2.0か月後死亡したStage II例、ついで膵全摘に浸潤部門脈の側壁のみの切除を加え7.1か月後再発死亡したStage III例である。その他、目下現存中のStage I例を除くと、2年以上生存中は拡大膵全摘を試みたStage IIの1例のみであり、膵頭切除、膵全摘を問わず標準的切除に甘んじた残るStage II、Stage III症例はほとんどが2年以内に再発死亡したのが印象的である(表3)。また切除標本の検索の結果、2例において、いずれも病巣近傍とはいえSkip lesionが証明されたことも付記しておきたい。

以上のごとく肉眼的に最大径2cmにも満たない小

表3 径2.0cm以下小膵癌の治療成績

	Stage	施行術式	術後生存期	死因
1	I (So RPo no Vo)	標準的膵全摘	4年半	肝膿瘍
2	I (So RPo no Vo)	拡大膵頭切除	21.4月生存中	
3	I (So RPo no Vo)	拡大膵頭切除	0.5月生存中	
4	II (S ₁ RPo no Vo)	血管合併膵全摘	24.9月	脳卒中
5	II (S ₁ RP ₁ no Vo)	標準的膵頭切除	19.0日	癌再発
6	II (S ₁ RP ₁ n ₁ Vo)	標準的膵切除	13.1日	癌再発
7	II (So RP ₁ n ₁ Vo)	標準的膵切除	8.6月	癌再発
8	II (So RPo n ₀ V ₁)	血管合併膵全摘	6.4月生存中	
9	II (So RPo n ₁ Vo)	標準的膵全摘	2.0月	血球減少
10	III (S ₂ RPo n ₁ V ₁)	門脈合併膵頭切除	10.4月	癌再発
11	III (So RPo n ₁ V ₂)	膵全摘門脈側壁切除	7.1月	癌再発

膵癌とはいえ、進展度からみた生物学的悪性度は通常の進行膵癌と本質的な差異はなく、T因子以外の諸種進行因子をも加味した上で、後述するような拡大郭清切除を試みる必要性が喚起された。

II. 糖鎖抗原 CA 19-9による膵癌の診断

1979年 Koprowski ら²³⁾により開発された新しい消化器癌関連抗原 Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) が膵癌の血清腫瘍マーカーとして有用であるとの知見⁴⁾²⁵⁾が散見されはじめた。しかし果たしてその早期診断法として、また他の膵疾患との鑑別法として、いかほどの有用性をもつかに関してはなお不明確である。

われわれ⁶⁾も既に膵疾患約70例を含む多数の開腹症例に対してこの CA 19-9値測定の機会をえている。いま Del Villano ら⁴⁾に従って血清値37U/ml以上を陽性として自験例の陽性率を算出すると、膵癌47例中39、83%、慢性膵炎22例中2、9%、胆管癌、胆のう癌、乳頭部癌などの胆道癌18例中16、89%、胃癌、大腸癌などの消化管癌27例中6、22%、膵炎を除く良性疾患16例中1、6%であった。以上のように膵癌と胆道癌で陽性率が高く、とりわけ膵癌では1,000U/ml以上の異常高値例が47例中22、47%にも達した。他方、慢性膵炎の陽性率は上述のごとく9%にすぎず、しかもその陽性例2例の測定値も100U以下であった。したがってもし血清 CA 19-9値が100U/ml以上であれば、それは膵炎でなく膵癌である公算が大きいといえる。

以上の成績よりみると、血清 CA 19-9はアミラーゼやエラスターゼIなどと異なり膵癌病巣そのものに密に関わって上昇するごとくにみえる。そこで、さらに膵癌の大きさ別に陽性率を検討したところ、腫瘍径2cm以下では前述のごとく4例全例陰性、2.1~4.0cm

では6例中5、83%、4.1~6.0cmでは18例中15、83%、6.1cm以上では19例中全例陽性という結果がえられた。つまり CA 19-9は微小膵癌発見上には迫力を欠くものの、十分に治癒切除が期待できる2cm強では約80%の陽性率で、しかもこれら陽性例はすべて100U以上の高値であったという事実は捨てがたい意味をもっている。既存の各マーカーと組合せるなどして、今後十分に利用しうる膵癌マーカーであるとの感触をもっている。

III. 病巣切除成績をめぐって

冒頭に述べた膵頭部癌切除59例は、膵全摘27例と膵亜全摘を含む膵頭切除32例とよりなっている。この中術直接死亡例は前者膵全摘中には拡大手術例を含めて1例もなく、後者中には4例含まれていて、全体としての切除直接死亡率は目下59例中6.7%である。

この中耐術例のみについての術後遠隔成績を、1982年12月現在の時点でみると、膵全摘群では1年生存率45.0%、2年生存率36.8%、3年生存率30.8%、5年生存率25.0%であったのに対し、膵頭切除群では1年生存率50.0%、2年生存率26.7%、3年生存率20.0%、5年生存率7.7%である。ただ前者膵全摘長期生存例中にはのう胞腺癌が含まれていて、これを除外して膵全摘生存率を算定しなおすと、3年生存率25.0%、5年生存率14.2%となった。ところが上記長期生存例をみると、必ずしも腫瘍の大きさが小さいとは限らないが、S₀₋₁、Rp₀₋₁、n₀症例であり、しかもこれらは標準的切除のみでも延命が果していることが特徴的であった。

そこで腫瘍の大きさとは無関係に、つまり T₁ 症例であっても、S、Rp、N、Vなどのいずれかでも陽性のごとく思われる場合には拡大手術を心掛けるようにしている。すなわち腹腔動脈、上腸間膜動脈、肝動脈、

大動脈周辺の郭清を手がけるとともに、膵内門脈部をその周辺のリンパ節、リンパ管、神経組織、疎性結合組織などで外郭より包み込んだまま、en bloc に門脈もろとも膵を切除するものである。しかもこの間の操作は終始愛護的に進め、術中に癌細胞撒布なきよう留意する。

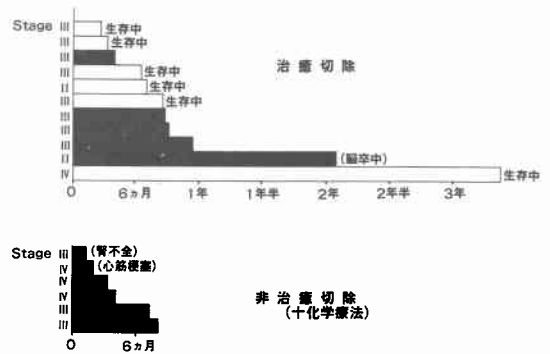
病巣浸潤部門脈のみを部分的に合併切除していた当初の症例を含めると、1974年以後教室では28例に血管合併膵切除を施行している。これらは、門脈合併切除24、門脈動脈合併切除3、動脈合併切除1よりなり、膵頭部癌18、膵体尾部癌6、そのほか4例を対象になされている。この中、膵全摘に上記血管合併切除を加えたものは21例であり、残りは膵頭切除または後述する膵亜全摘に血管合併切除を加えたものである。なお年齢は35歳から76歳まで平均57.9歳、男16名、女12名である。

術手技的に当初最も危惧したのは門脈血流遮断にともなう障害であったが、この問題は切除操作の最終段階での膵の上縁および下縁で一気に門脈血流遮断→門脈切離→ただちに門脈を病巣とともに一塊切除→ひきつづき門脈同士端々吻合→血流再開とリレー式に操作を進めることにより、全例20分以内、平均13分間の門脈血流遮断下に門脈再建を完了せしめた。そしてこの時門内であれば門脈遮断に起因する急性障害は全く回避しうるのを確認した。

これら血管合併切除例中1ヵ月以内死亡例は、76歳女子例で膵頭切除に門脈合併切除を付加して、急性腎不全で死した1例のみであり、目下この血管合併膵切除の直接死亡率は28例中1、3.5%である。術後合併症としては、急性肝障害2、腎不全2、縫合不全1、乳糜瘻1であり、とくにこの中の肝細胞障害例は門脈と肝動脈の合併切除を加えた例で、恐らく急性肝阻血によるものである。いずれにしても、門脈単独合併切除であれば、これに広汎郭清を付加して膵広範切除を敢行しても、まずその直接危険度は許容範囲にあるのではないかと、換言すれば長年膵臓外科の隘路となっていた“門脈の壁”は、一応乗り切ることができたと自負している。

次にこの拡大手術の遠隔成績についてである。いま最も多くなされてきた膵頭部癌における膵全摘血管合併切除例に後述する膵亜全摘血管合併切除を含めてその予後をみると図1のごとくである。すなわち、治癒切除と非治癒切除に分けてみると、前者治癒切除例中には2年、3年生存例もあり、術後短期日ながら現存

図1 膵(亜)全摘血管合併切除(膵頭部癌)の予後



例も散見される。一方、後者非治癒切除例に対しては、病巣遺残部に徐放性マイトマイシンを縫着するなど強力な化学療法を併用したが、全例1年以内に死亡し、すくなくとも拡大手術は治癒切除を原則とすべきことは明白であった。拡大手術が果して惨たる膵癌の現状をどこまで打開しうるか、さらに症例の蓄積を待つて真の意義を評価する必要がある。

拡大膵全摘術におけるいまひとつの問題点は術後脂肪肝の発来である。すでに膵全摘後の脂肪肝合併の状況がCTにより描出しうることを報じてきたが、その後の症例をも含め各種の膵切除施行33例(血管合併切除をとまなう拡大切除16、標準的切除17)の術後脂肪肝の有無を検索したところ、まず血管合併切除をとまなう膵全摘後には13例中6、46.1%もの多きにCT上著明なる脂肪肝が見出された。ところが同じ拡大手術でも膵亜全摘とか膵部分切除にとどめたものの中にはまだ顕著なる脂肪肝合併を知らない。また標準的切除にとどめた膵全摘9、膵頭切除6、膵体尾部切除2ではいずれもCT上の脂肪肝発現はなかった。このようにわれわれのCT検索シリーズをみる限り、術後の高度の脂肪肝は拡大手術例に限られ、しかも同じ拡大手術でも膵組織を少しでも残したのものの中にはかかる障害はなく、このことは最近膵全摘術に関心をよせる大きな契機となったのである。

IV. 膵亜全摘と残膵再生促進

膵頭部癌に対して膵全摘が膵頭切除以上に根治的であるのは、膵頭部癌はときに膵頭切離予定線をこえて膵尾側方向へ連続性または非連続性進展を示し、頻度こそ多くはないが膵尾側周辺のリンパ節にも転移することがあり、そして膵全摘操作により大動脈およびその基幹動脈周辺のリンパ節や後腹膜浸潤病巣の郭清が成就しうるなどのメリットがあるからである。ところ

が前記脂肪肝好発に象徴されるごとく、拡大脾全摘を施行すると、脾内外分泌完全欠落に自律神経切除による下痢が加わり、術後脱落症状は極に達するのを認めないわけにはいかない。

最近の教室真辺ら⁹⁾による切除標本の詳細なる再検討によれば、脾頭部癌の中でも肉眼径で直径4cmまでの大きさのものは、脾尾側周辺のリンパ節に転移することはまれであり、そして脾内 skip lesion とか、連続性尾側進展をとまうことがあっても乳頭部よりほぼ8cm以内の尾側脾実質内にこれら病巣が留まるものが多いなどの事実が判明した。そこで、あくまで脾頭部癌は拡大手術で対処するという建前を貫きつつも、このように術前術中検索で脾頭部病巣が4cm程度までに留まると判断した時には、脾尾部をわずかに残して門脈もろとも en bloc に脾を亜全摘し、そして残脾は完全に授動して脾全摘と同じ手術野のもとに後腹膜郭清をする、いわゆる“拡大脾亜全摘”を考慮するに至っている。この場合残した脾尾側周辺のリンパ節は可及的郭清をし、脾尾部切離断端組織とともに術中迅速検索を必ず行う。もし陽性であれば脾全摘とするが、陰性であればわずかに残存した脾実質内の skip lesion の有無のみが問題であり、ほかは拡大脾全摘となら変らぬ郭清が可能となる。いまひとつ気がかりなのは門脈合併切除後の残脾うっ血である。すなわち、下腸間膜静脈は脾静脈とともに合併切除されるので脾臓はうっ血することが多い。そこで短胃静脈を可及的温存して脾門部に接して摘脾をする。そして胃噴門側大弯を温存して胃切除をすれば、脾静脈再建を付加しなくても脾動脈から脾尾動脈枝を通じて脾尾部に流入した血液は逆行性に短胃静脈をへて残胃方向へと流出するはずである。また一部は脾尾部下縁の間膜をへて横行結腸の脾彎曲部方向にも流出する。事実、目下のところかかる拡大脾亜全摘を施行してのちに残脾循環不全を発症した症例にはいまだ遭遇していない。なお残脾内のラ島機能温存のためにも必ず空腸と脾切離断端を吻合する。

脾全摘に比べ脾亜全摘後の糖質管理は容易である。したがって、年齢、家庭環境、性格などから脾全摘後のインスリン自己管理が危ぶまれるごとき場合にも、この拡大脾亜全摘は適用可能である。本術式の根治性に関しては施行例を慎重に追跡せねばならぬが、術式としては十分成立すると考えている。

脾亜全摘によりわずかに残った脾組織の機能的器質の再生を促進しえぬものかと、最近その脾栄養作用が

注目されている trypsin inhibitor (以下 TI) をとりあげて基礎的実験⁹⁾を試みた。

生後7週、体重130~170gのウイスター系雄性ラットを用い、約85%の脾尾側を切除した。実験群としては、正常対照4週群、85%脾尾側切除4週群、85%脾尾側切除兼 TI 投与4週群、正常対照12週群、85%脾切除12週群、85%脾切除兼 TI 投与12週群などを作成した。TIは飲料水1ml中に合成 TI である FOY 305を0.5mg混じり、術後1日目より自由経口摂取とした。

まず術後12週における体重は、85%脾切除群では TI 投与の有無にかかわらず正常対照群よりも低下していたが、切除群同士間では有意差はない。12週群で術後屠殺して脾重量を測定したところ、正常対照群766±27、85%脾切除群218±7、85%脾切除後 TI 投与群411±19mg であって、脾切除後 TI を投与した群では非投与群の約1.9倍にも切除残存脾の重量は増大していた。

さらに4週群と12週群について、脾内分泌機能を IVGTT 下の糖消失率 K 値と糖負荷5分間の Integrated insulin response で計算し、また脾外分泌機能を PFD 試験でそれぞれ比較したところ、TIを用いた脾切除群では同非投与群に比べていずれも有意の改善がみられた。加えて脾組織中に含まれているインスリン量、アミラーゼ量、リパーゼ量、蛋白量も TI 投与群では増加していた。

脾切除後12週群で比較した残脾組織中のラ島の変形、線維化、細胞浸潤などの形態学的異常発現頻度も TI 投与により改善され、併せて腺房細胞の肥大とチモゲン顆粒の増加も確認された。

以上の実験的成績より、脾大量切除後に必発する脾内外分泌機能障害を是正する1手段として、TI経口投与には臨床的応用を一考する余地のあることが示唆された。

V. 脾切除後の生理的再建

脾切除後の機能脱落に対処すべく、ここ数年来、脾頭切除、脾全摘を問わず原則的に Billroth I 法方式による再建(以下 BI 式再建)を採用している¹⁰⁾。すなわち、まず胃空腸端々吻合をし、以下肛側にむけ脾空腸吻合(当然脾全摘では省略される)、ついで胆管空腸吻合を造設し、ブラウム吻合は付加しない。

病巣の性格や進行度により郭清の範囲や程度が異なるのはやむをえないが、それ以前に頻用していた Billroth II 法方式による再建(以下 BII 式再建)と最近の BI 式再建との両者について、脾切除再建操作に関連した合併症を比較してみた。

術前術後管理の完成した最近10年間に、各種疾患になされた教室の膵切除再建症例を対象とした。これらはBI式再建51例、BII式再建44例の計95例で、術後の膵切除再建操作に関連した合併症発生率は、BI式再建10例20.0%であってその内訳は縫合不全7、後出血1、肝壊死2であった。なお縫合不全の部位は膵空腸吻合3、胆管空腸吻合2、胃空腸吻合1、回結腸吻合1である。他方、BII式再建例の同様合併症随伴率は10例22.7%であって、内容は縫合不全6、吻合部潰瘍1、イレウス2、後出血1であり、縫合不全部は膵空腸吻合2、胆管空腸吻合4であった。このように全体としてみる合併症発現度は両者間に著差はなかったが、縫合不全がBI式再建例に1例多く、逆に吻合部潰瘍やイレウスはBII式再建例にのみ認められた。とくに後者吻合部潰瘍に関して、恐らくBII式再建ではBI式再建に比べて粘膜防禦機構の減弱化した、より肛側の小腸粘膜が、残胃と直接吻合されることなどが絡んでいるかもしれない。因みにわれわれは膵切除時のBI式再建に当っては、根治性の許容範囲内で空腸は可及的口側で切離し、そして胃と吻合するように心がけている。吻合部潰瘍防止上のみならず、十二指腸なきあとの消化管ホルモン産生細胞の最も豊富な部分に直接食事塊を通したい意図も働いているからである。現に、一部の膵切除症例では、BI式再建例の方がBII式再建例よりもセクレチン分泌反応の良好なる事実¹¹⁾を観察している。なお上記両再建群で、前述した合併症のために死亡したものは、BI式再建3例6.0%、BII式再建4例9.0%であった。

次に膵頭十二指腸切除術後退院して4カ月以上をへた現存症例の中で、目下再発を否定しうる者のみを選んで日常生活状況を追跡調査した。この対象となりえたのは、BI式再建12例、BII式再建17例の計29例であった。手術時の両者の平均年齢は前者の64.3歳、後者63.6歳と変りはないが、本調査時の平均術後期間は、BI式再建群18.8カ月に対してBII式再建群は56.3カ月とかなりのズレがある。これはBI式再建はここ最近になってはじめて導入したことによる。

まず全般的な体調、退院後の体重の変化、食事摂取満足度の3項目については両群間に著差はなかった。下痢の有無と程度をみるに、多少BI式再建群に下痢傾向が強いようにもみえたが、油っこいものを食べた時の下痢発生はむしろ、BII式再建群に多く、このことはBII式再建では後述するように食事と消化液との攪拌混和のあり方に難点があるのかもしれない。

BII式再建をBI式再建にきりかえるに当って最も心配したのは胆道感染の発来状況であった。胆道感染の確定診断は困難な場合もあるが、一応原因不明の周期的熱発の有無と程度を検討した。その結果、これら周期的熱発は、BI式再建群では2例16.2%に対し、BII式再建群では6例35.2%と、予想に反しBII式再建後にむしろ感染が多発しているのは意外であった。さらに熱発の頻度をみると、BI式再建群は月1回位の発作であったが、BII式再建群は月2回位から年数回までさまざまで、しかも後者の1例は肝膿瘍にまで発展して他院に入院加療中であった。

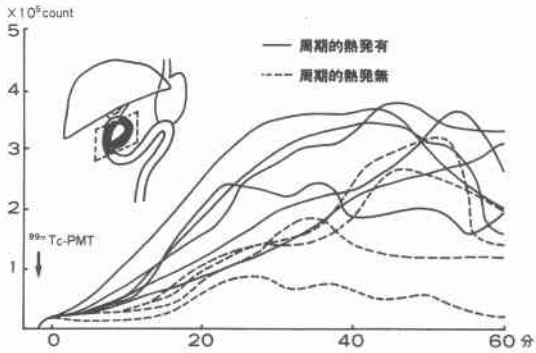
BII式再建群では前述したように術後の経過年数が相対的に長いことを加味せねばならぬとしても、両群における胆道感染様症状発現率の差異を解明するためには、胆汁の消化管内への流出、移送状況や、摂取した食事とこれら胆汁との関わりを生理的条件下に観察する必要がある。とくに、BII式再建に際して胆道と吻合すべく持ちあげた空置空腸脚の機能や病態は、従来までペールに包まれた領域でもあり、最も知りたいところである。すなわちこの空置腸管の様相は内視鏡やBa X線透視のとどかない、いわば死角ともいうべき領域であったからでもある。

そこで新たにdual isotope methodを用いてのdynamic scintigraphy¹²⁾¹³⁾に着目した。すなわち上記膵切除再建例を対象に、まず肝から排泄された胆汁の流れをみるべく^{99m}Tc-PMTを静注し、5分後に坐位のまま¹¹¹In-DTPAで標識したスープを経口摂取させ、食事移送動態を胆汁との関連のもとに観察した。この両者の動きは残胃、吻合部小腸、上部小腸、中部小腸、肝などの各部位でtime activity curveとして記録解析するとともに、シンチグラムとしてカラー描画した。

その結果、BI式再建例では胆汁も食事も互いに混和しつつ急速に下部小腸へと移送していったのは概ね予想通りであった。ところがBII式再建例では上部小腸、中部小腸はじめいずれの部位でも食事との胆汁の解離は著しく、その原因が空置空腸内における胆汁停滞にあることが判明した¹³⁾。すなわちBII式再建例におけるこの両核種の動きをみると、60分をへて食事はすでに小腸下部へと到達しているのに、胆汁の方はまだ空置空腸内に滞留しているものが少なくなかった。

そこでBII式再建例のみを選んで上記空置空腸ループ領域の胆汁移送状況を、胆道感染を暗示する周期的熱発の有無との関連で検討した。図2はこの空置空腸

図2 膵切除 BII 式再建例の空置空腸内における胆汁移送状況



部での各症例の胆汁の時間的推移を示す。実線の周期的熱発例は点線の熱発の既往のない症例に比べて、空置空腸部での胆汁停滞傾向の強いことが判明した。すなわち、膵切除再建後の胆道感染の誘因のひとつがこの空置空腸内の胆汁貯留にある可能性がうかがわれた。

この BII 式再建例の空置空腸内の胆汁停滞が術後経過とともに改善されるか否かである。いまだ同一症例を長年月追跡する段階に至っていないが、各症例ごとに静注した^{99m}Tc-PMT の肝部と空置空腸部間の peak-to-peak time を術後年数との関連のもとに検討したところ、周期的熱発例では術後数年をへてもなお胆汁は空置空腸内に停滞気味で十分なる改善をみせていない。

膵切除 BII 式再建法では空置空腸内に胆汁が、そして恐らく膵液も、長時間とどこおり、ために胆道感染の原因と化するのみならず、摂取した食事との混和も悪く、これが脂肪摂取時の下痢発現の要因となる可能性が示唆された。膵切除に際しては、縫合不全が懸念されような特殊例は別として、とくに術後長期生存の期待しうるような症例においては BI 式再建を first choice とするのがよいと結論したい。

VI. 幽門輪温存膵十二指腸切除

膵十二指腸切除により、胃分泌抑制因子の凝集区域ともいべき十二指腸から上部空腸は除去され、加うるに膵切除と biliary diversion などにより酸中和能とか脂肪消化吸収能も低下する。その結果、残存小腸は攻撃因子面からも防禦因子側からも粘膜損傷状況下に曝されるので、本手術時には確実なる減酸効果を期して、幽門もろとも胃遠位側は広範に合併切除すべきであり、時には胃切除にさらに迷切を付加するのよ

いというのが既存概念である。事実、膵十二指腸切除に際して胃切除範囲が少ないと、術後吻合部潰瘍が好発するとの知見も多い。このような一般的通念が普及している中において、幽門輪を迷走神経支配下の全胃とともに温存して膵十二指腸切除を敢行したのは Traverso & Longmire¹⁴⁾であった。氏ら¹⁵⁾はその後本術式—以下幽門輪温存膵十二指腸切除と呼称する—を4例の膵全摘を含む18例に試みたが、術後高酸例は全くなく、吻合部潰瘍合併例も1例もなかったと述べている。程度の差こそあれ、消化吸收障害、ホルモン分泌異常、耐糖能低下などを回避できない膵十二指腸切除時に、このような合併症の危惧なしに全胃を温存せしめうるということが可能であれば、その意義はまことに大きいといわざるをえない。

当時よりわれわれも膵をめぐる臓器関連機構の研究の一環として胃膵関連にも関心をよせていた。すなわち協同研究者のひとり金¹⁶⁾¹⁷⁾は Pavlov 胃嚢犬を用いて、全膵とともに幽門輪を含めてトライツ靭帯までの十二指腸を切除し、全胃と小腸を端々に吻合した群と、幽門輪と十二指腸球部を温存してトライツ靭帯までの十二指腸を膵とともに切除して前群同様再建した群との両者について、術前後の酸分泌推移を追跡したのである。その結果、前群幽門輪合併膵十二指腸切除犬では、基礎酸分泌は上昇し、ついで食餌刺激に対する酸分泌反応をみても、その初期分泌反応の亢進は著明で、その後急速に刺激前値に復する分泌パターンが示された。恐らく十二指腸脱落による酸抑制因子の脱落以外に、幽門輪欠如による胃内への胆汁逆流とか食事通過時間短縮などがこの酸分泌変動に関与しているものと予想される。他方、後群幽門輪温存膵十二指腸切除犬の方は、酸分泌反応パターンの変化は存続するものの、術後4週目には前群のごとき基礎酸分泌亢進も、食餌刺激後の初期分泌反応亢進もなく、吻合部潰瘍も発現しなかった。

これらの実験結果に勇をえて、われわれ¹⁷⁾も1981年より十二指腸筋腫とか慢性膵炎など膵頭十二指腸領域の良性疾患を中心に、この幽門輪温存膵頭十二指腸切除を、独自の観点より施行している。関連病院の症例も含めると、現在まで7例に本術式を適用した。これらは慢性膵炎2、十二指腸腫瘍2、膵癌1(術前診断は慢性膵炎)、膵肉腫1、膵胆管合流異常1である。年齢は45歳から73歳までの男5名、女2名である。術前の胃酸は高酸1、正酸2、低酸3、測定不能1であった。

全例手術に耐えた。術後経過をみると、酸分泌は2, 3週まで増加するものが多いが程なく回復し、早期の胃内容停滞傾向も次第に改善していった。膵管チューブよりの膵液排出は慢性膵炎例を除くと、胃ゾンデを抜去して経口摂取開始とともに増加しはじめ、1日500 mlに及ぶものも少なくない。従来の胃合併膵頭十二指腸切除例に比べて、胃酸を含む胃内容の腸管接触によるセクレチンをはじめ向膵ホルモン分泌が旺盛なることを教えており、この膵液分泌の良好なる事実はとりもなおさず術後の消化吸収をはじめ諸機能も可及的温存されていることを物語っている。

当然術後の小胃症状はなく、吻合部潰瘍も幸いまだ遭遇していない。術前高酸を示した十二指腸筋腫例では術後むしろ酸分泌は低下したが、これは恐らく術前の筋腫による胃内容停滞傾向が手術により軽快したためであろうと考えている。嘔吐、ダムピング症状、下痢、胸やけ、胆道感染なども目下知らない。その後Newman & Braasch¹⁸⁾も本術式の経験を披瀝しているが、従来の胃合併切除例に比べて術後の体重回復状況は極めて良好であったと推奨している。

ただわれわれを除く上記2施設の記載をみると、膵頭部癌を含む悪性疾患を中心に本術式が適用されていて、このことは根治性の面で大いに問題があり、また空腸を長く空置してBII法方式で再建している点も決して生理的とはいえない。本術式は原則として良性疾患を対象とすべきであり、もし悪性腫瘍に本法を採用するとすれば、十二指腸腫瘍や末期乳頭部癌などで十二指腸の出血や通過障害に対処する場合とか、従来法ではやや侵襲過大とみなされるようなpoor risk例とか超高齢者などに限るべきであろう。われわれのシリーズでの悪性腫瘍患者はpoor risk例、もしくは良性疾患と誤診したものである。この誤診例は後日再切除郭清を追加した。

本手術操作に際しての目下のわれわれの留意点を以下に列挙すると、

1. 幽門括約筋機能を温存すべく関連する神経や血管を保存する。すなわち肝胃間膜には全くふれず、また肝十二指腸間膜も可及的損傷しないよう注意深くその外側縁で胆のうと胆管を剝離して切離し、ひきつづき同間膜の下で門脈を遊離する。右胃動静脈も温存し、幽門部に分布する幽門枝、前後幽門洞枝なども切離しないように留意する。膵頭前面剝離は下方より上方に行い、このまま右胃大網動脈、ついで胃十二指腸動脈を確認切離する。

2. 消化管切除範囲であるが、口側切離部は十二指腸腸球部を十分残して第2部上縁とし、肛側切離部はトライツ靱帯部とする。これによりいわゆるブルボガストロン分泌は維持されようし、そのほかの胃分泌抑制ホルモン産出細胞も空腸上部に残しうる。膵切離は原則として門脈直上とする。

3. BI方式に再建する。これにより直接胃液や食物に曝されるのは残存腸管中最も粘膜防禦機構の保たれた部分であり、かつセクレチンをはじめホルモン産生細胞の最も稠密区域となる。

吻合部潰瘍や胃内容停滞症状さえなければ、良性疾患を対象とする限りにおいて、この幽門輪温存術式が既存の膵十二指腸切除術式に劣る所以は全く見出し難い。さらに長期にわたり自験例を慎重に追跡する予定である。

将来的には極めて早期の十二指腸悪性腫瘍などに本法を施行することも許されるかもしれない。

VII. 膵全摘10年生存例のプロフィール

ヒトは果して膵臓がなくても長年月他臓器障害なく過ごしうるものか、ここに膵全摘後10年以上にわたりつぶさに観察した2症例を供覧する。

症例1は手術時58歳の男性で膵管非拡張性慢性膵炎で、標準的膵全摘胃亜全摘BII式再建術後14年9カ月をへて心不全で死亡した例である。症例2は手術時36歳の女性で膵のう胞腺癌で、前者同様の形の標準的膵全摘術後10年9カ月をへて癌再発で鬼籍に入った例である。両者とも術後職場復帰を果しえたが、最終入院前の職場勤務中の体重、経口摂取量、インスリンや消化剤の内訳、そのほか身近な検査成績などを表4に列記した。

両者とも大量の消化剤内服をともなうカロリー摂取と、低血糖を恐れてやルーズな血糖管理に終始している。下痢は全くなく症例2はむしろ便秘に傾く時期もあった。脂肪性ビタミンや鉄剤補給にも心がけている。

問題点として、症例1では血清鉄減少と低蛋白血症がどうしても是正せず、症例2も血清鉄減少が存続した。この事実を示唆をえて、鉄吸収¹⁹⁾のためにも胃広範切除を回避し生理的再建をする既述の現膵切除術式に至ったのである。そのほか、最終入院までは、肝機能障害、腎機能障害、神経血管病変、網膜病変などに気づくことなく過ごした。

ある1日の血糖日内変動をみると、症例1では朝NPH 12, RI 6, 夕方RI 4の計22単位のインスリン使

表4 膵全摘10年生存例の状態

項目	症例1	症例2
術式	標準的膵全摘 胃亜全摘B II式再建	標準的膵全摘 胃亜全摘B II式再建
手術時年齢	58歳	36歳
性	男	女
診断名	慢性膵炎	膵のう胞腺癌
術後生存	14年9ヶ月	10年9ヶ月
死因	心不全	癌再発
退院時体重	53kg	46kg
職場復帰中の状態		
体重	58kg	59kg
経口摂取/日	2000-2400cal (内糖質300-350g)	2300-2700cal (内糖質400-450g)
インスリン/日	22単位 {朝 NPH12, RI6 夕 RI4}	46単位 {朝 Novolente20 Actrapid18 夕 Actrapid8}
消化剤/日	pancreatin30.0 Takaplex Ⅲ Festal Ⅲ 総合ビタミン	pancreatin7.0 Berizym15.0 Ferogradumet I 総合ビタミン
空腹時血糖	85-200mg/dl	100-250mg/dl
尿糖/日	10-50g	10-50g
便通	1日1回	1日1回
赤血球	390×10 ⁴	441×10 ⁴
ヘモグロビン	11.4	12.6
白血球	5700	5800
粒球	26.8×10 ⁴	30.7×10 ⁴
血清鉄	56	47
血清蛋白	5.7	7.1
アルブミン	3.0	4.2
コレステロール	227	209
尿素窒素	16	13
肝機能障害	なし	なし
腎機能障害	なし	なし
吸呼機能障害	なし	なし
神経血管障害	なし	なし
眼底所見	糖尿病病変なし	糖尿病病変なし

用下で、血糖値は朝食前150, 午前340, 昼前237, 午後340, 夕食前154, 夜154, 夜半167であった。症例2は朝 Novo lente 20, Actrapid 18, 夕方 Actrapid 8の計46単位のインスリン使用下で、血糖値は朝食前252, 午前316, 昼前266, 午後232, 夕食前221, 夜138, 就寝前103, 夜半262であった。この状態で10年以上経過してもさしたる代謝障害なく経過しうることが後程の剖検で判明した。

すなわち症例2は再発死亡後剖検の機会が与えられた。まず肝は肝門部辺の広範なる再発巣がみられたものの、肉眼的にも組織学的にも脂肪肝、肝炎、肝硬変、

胆管炎などの像は認められなかった。

内分泌臓器として、副腎は皮質が萎縮気味である以外にさしたる特殊な像はなく、甲状腺には口胞に大小不同がありやや萎縮像あるもとりたてて特異な変化に乏しい。本患者は術後しばらく無月経の状態をへて再び来潮をみたが、死亡時には閉経期にあった。卵巣は卵胞が少ないというのみでやはり著変はない。血管系であるが、副腎や網膜にはアンジオパターの像はなく、大動脈壁にアテローム変性部が存在したものの、特異な像は見出し難かった。

以上のごとく、標準的膵全摘後10年以上にわたり外因性インスリンに依存する生活を続けても、多少の問題点を残しつつも著しく特殊なる病変は見当たらず、生体のもつ適応能の一端が窺われた。さりとて依然膵全摘の手術適応は慎重を期すべきことになら変りはない。

本論文は第22回日本消化器外科学会総会(宿題報告)で報告した。発表の機会を下さった同学会々長白鳥常男教授に深甚の謝意を捧ぐ。また終始御指導を賜った戸部隆吉教授ならびに協力を頂いた教室膵臓グループの諸氏に深謝す。膵全摘例の剖検そのほかで御教示下さった本学第1内科江口忠医員、CA 19-9を直接測定して頂いた本学校医学放射線科中島言子女史にも深謝す。

文 献

- 1) 内藤厚司, 鈴木 敏, 戸部隆吉: 外科からみた小膵癌の診断. 胆と膵 4: 1059-1064, 1983
- 2) Koprowski H, Steplewski Z, Michell K et al: Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somat Cell Genet 5: 957-972, 1979
- 3) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z et al: Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. Science 212: 53-55, 1981
- 4) Del Villano B, Brennan S, Brock P et al: Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. Clin Chem 29: 549-552, 1983
- 5) 有吉 寛, 桑原正喜, 須知泰山ほか: 糖鎖抗原 CA 19-9, 新しい消化器癌関連抗原-膵癌マーカーとしての可能性. 医のあゆみ 125: 918-920, 1983
- 6) 鈴木 敏, 宮下 正, 内藤厚司ほか: 膵癌と腫瘍形成慢性膵炎の鑑別. 医のあゆみ 127: 8-15, 1983
- 7) 内藤厚司, 塩田昌明, 谷 友彦ほか: 膵臓癌(VIII)一切除後の諸問題(その2)一. 外科治療 48: 728-735, 0000
- 8) 真辺忠夫, 内藤厚司, 鈴木 敏ほか: 膵癌の拡大手術(シンポジウム), 第21回日消外会, 1983(名古屋)

屋)

- 9) 馬場信雄: 膵栄養効果に関する研究. 日外宝 51: 732—760, 1982
- 10) 鈴木 敏, 梶原建熙, 田村勝洋ほか: 膵頭十二指腸切除後の残膵機能と空腸粘膜の意義. 胆と膵 1: 545—556, 1980
- 11) Ogasawara K, Suzuki T, Tobe T: Plasma secretin levels in total pancreatectomy and pancreaticoduodenectomy. Jpn J Surg 11: 433—439, 1981
- 12) 塩田昌明, 内藤厚司, 谷 友彦ほか: 膵臓癌(VII)一切除後の諸問題(その1). 外科治療 48: 616—622, 1983
- 13) 塩田昌明, 鈴木 敏, 戸部隆吉: 最近の消化管の機能的検査法(シンポジウム). 第39回日消会近畿地方会, 1983(大阪)
- 14) Traverso LW, Longmire WP Jr: Preservation of the pylorus during pancreaticoduodenectomy. Surg Gynecol Obstet 146: 959—962, 1978
- 15) Traverso LW, Longmire WP Jr: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 192: 306—310, 1980
- 16) 金 輝次, 高橋純一, 橋田修平ほか: 全胃幽門輪温存膵頭十二指腸切除後の胃膵分泌相関. 胃分泌研究会誌 14: 51—53, 1982
- 17) 金 輝次, 高橋純一, 鈴木 敏ほか: 胃膵相関よりみた幽門輪機能の意義について. 第1回京都臓器相関研究会, 1981(京都)
- 18) Newman KD, Braasch JW, Rossi RL et al: Pyloric and gastric preservation with pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 145: 152—156, 1983
- 19) Heinrich HC, Gable EE, Kugler G et al: Diagnostischer $^{59}\text{Fe}^{2+}$ -Resorptions-Test und diffus verteiltes Reserveeisen der Knochenmarks makrophagen bei Magenmucosaatrophie und nach Magen-2/3-Resektion bsw, totaler Gastrektomie. Klin Wschr 49: 825—835, 1971