

## 胃亜全摘後の胆のう収縮能 —超音波映像下での検討—

兵庫医科大学第2外科

高橋 徳 石川 羊男 山村 武平 神頭 勝  
黒木 輝幸 太田 昌資 楠原 清史 宇都宮讓二

### ULTRASOUND MEASUREMENT OF CONTRACTILE MOTILITY OF THE GALLBLADDER AFTER SUBTOTAL GASTRECTOMY

Toku TAKAHASHI, Yoshio ISHIKAWA, Takehira YAMAMURA,  
Masaru KANTOH, Teruyuki KUROKI, Masashi OHTA,  
Kiyoshi KUSUHARA and Joji UTSUNOMIYA  
Second Dept. of Surgery, Hyogo College of Meicine

胃切除後に高頻度に発生する胆のう疾患の原因を収縮運動の面から考察する目的で、過去1カ月以内に、胃癌で胃亜全摘術を施行された患者18名を対象に、ダイヤン経口負荷後の胆のう収縮運動を、経時的に超音波診断装置にて観察した。胃亜全摘後には、胆のう収縮能の低下がみられたが、特にBillroth II法による再建術を受けた群では、Billroth I法に比べ、空腹時胆のう面積は拡張し、ダイヤンによる収縮能も極めて不良であった。胃癌手術時には、胃切除に加え、リンパ節郭清に伴い、迷走神経や交感神経の切離も施行され、これら種々の要因が術後の胆のう機能低下に関与していると考えられるが、特に再建術式による食物の十二指腸通過の有無が重要と考えられた。

索引用語：胃切後胆石症，胆のう収縮運動

#### I. はじめに

各種の胃切除<sup>1)~3)</sup>や、迷走神経切離後に<sup>4)5)</sup>、胆のう内結石や胆のう炎などの胆のう疾患が高頻度で発生することが知られている。その機序については不明であるが、手術後の胆汁酸組成の変化と、胆のう運動機能の低下の2因子が主として考えられており、手術後に増加した lithogenic bile の胆のう内でのうっ滞が結石形成過程を助長する可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。これら手術後に発生する胆のう疾患はその診断の困難さなどから、しばしば重篤な経過をたどることが報告されており<sup>7)8)</sup>、その早期発見法の確立が急がれている。近年、リアルタイム超音波断層装置(Ultrasonography, 以下USと略す)の解像力が長足の進歩を遂げ、胆のう内腔の微細な病変の描出に威力を発揮するようになった<sup>9)</sup>。また、その胆のう描出の容易さ、簡便さから、臨

床の場での胆のう収縮運動の観察にも導入され、各種病態下<sup>10)~12)</sup>での収縮動態が報告されている。

今回、著者らは胃癌手術後1カ月以内にUS下で、ダイヤン経口負荷による胆のう収縮運動を観察した。そして、この時期では、術式により胆のう収縮運動の低下に差異のみられることが示唆された。この収縮力低下の原因については、手術による、機能的、解剖学的な環境の変化に伴う、神経性因子、体液性因子の複雑な相互作用機構の破綻が主因と考えられ、胆のう収縮運動におよぼすこれらの種々の因子の生理的、病理的な作用をも含めて、この現象のetiologyを考察したい。

#### II. 対象および方法

対象は、胆道系に異常を認めない健常者10名(平均年齢49歳)、過去1カ月以内に、胃癌でR<sub>3</sub>の手術を施行された経過良好な患者18名(平均年齢66歳)である。その内訳はBillroth I法(以下BI)による胃亜全摘群10名(平均年齢68歳)、Billroth II法による胃亜全摘群

8名(平均年齢65歳)である。検査は、胃癌手術後、3~4週経過した時点で、一夜絶食後に行った。リニア式電子走査超音波診断装置(Aloka SSD-256)を用い、胆のう長径が最大となるような右季肋下走査法で胆のうを描出し、USに連動するコンピューターにより、胆のう面積を算出した。胆のう収縮剤として乾燥卵黄製剤(ダイナン顆粒;丸石製薬)13gを水40mlにて溶解後、経口投与し、10分毎に60分後まで胆のう面積を計測した。

また、健康成人20名(平均年齢26歳)を対象に、ダイナン13gの経口負荷時と、セルレイン0.1μg/kgの筋注時の胆のう収縮率の比較も試みた。胆のう収縮率は次式により求めた。

$$\text{胆のう収縮率}(\%) = \left( 1 - \frac{\text{胆のう収縮剤負荷後の胆のう面積}}{\text{空腹時の胆のう面積}} \right) \times 100$$

### III. 結 果

#### 1. 健康成人におけるダイナン経口負荷と、セルレイ

#### ン筋注による胆のう収縮率の比較

健康成人にダイナン13gを経口負荷すると、徐々に胆のう収縮反応が観察され(図1)、負荷後40分で頂値44.4±2.4%(mean±SE)となり、以後、次第に回復した。一方、セルレイン0.1μg/kgの筋注では、投与後20分に最大収縮率38.4±2.8%が認められた(図2)。

#### 2. 胃下垂全摘術前後でのダイナン投与による収縮運動の比較

図3は胃下垂全摘術(BII)を受けた症例(63歳、男性)の手術前後の胆のう収縮能の比較である。手術前はダイナンに良く反応して収縮しているが、手術後に同様の検査を行ってみると、胆のうの拡張が著明であり、内腔に biliary sludge の貯留を認め、収縮は極めて不良であった。

#### 3. 胃下垂全摘患者における、ダイナン投与前後の胆のう収縮運動

空腹時の胆のう面積は、BI群で13.3±1.6cm<sup>2</sup>であり、健常群(13.0±1.0cm<sup>2</sup>)との間に有意の差を認め

図1 ダイナン13g投与前後の胆のう超音波像。

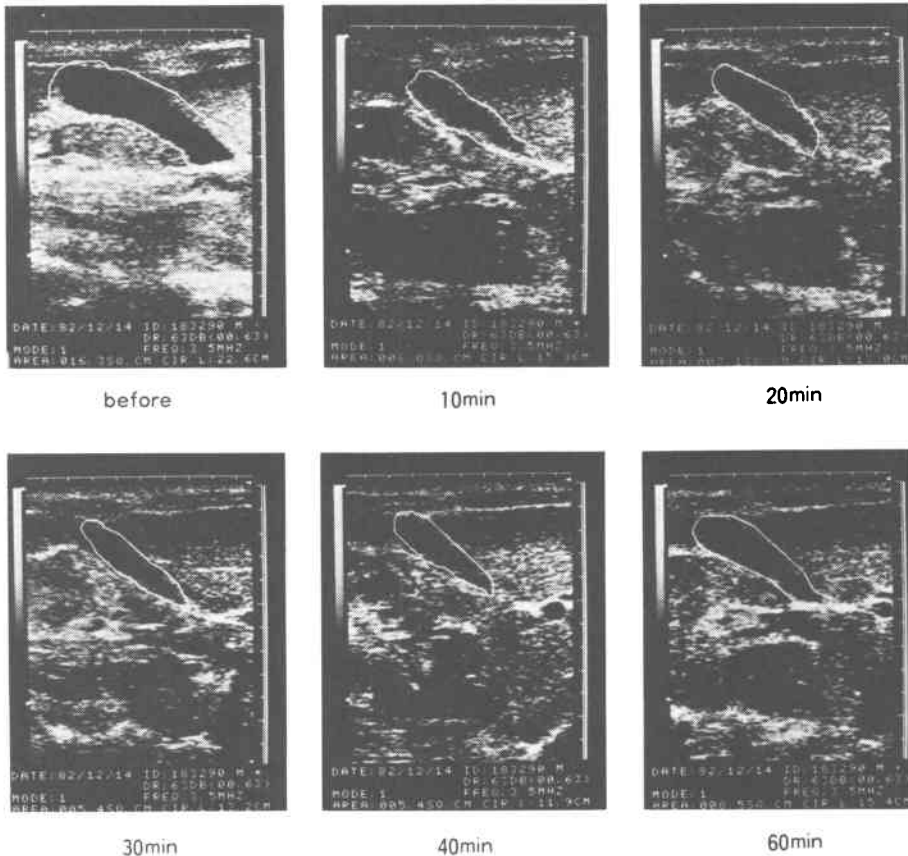


図2 健康成人20人における、ダイヤン13g経口投与とセルレイン(0.1μg/kg)筋注時の胆のう収縮率の比較。

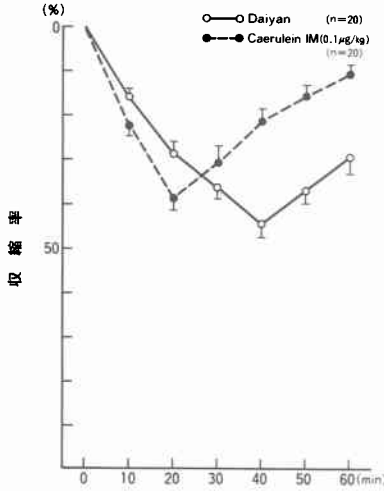
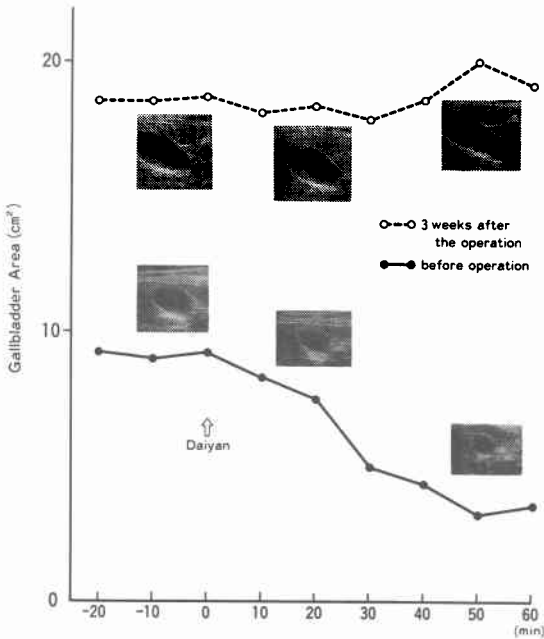


図3 胃亜全摘術(BII)前後の胆のう超音波像と胆のう収縮能の変化。



なかったが、BII群では、 $20.6 \pm 1.3 \text{ cm}^2$ と有意に( $p < 0.01$ )拡張していた(図4)。

ダイヤン服用後、健常群では、徐々に胆のう面積の縮小が観察され、40分後に最大収縮率 $43.7 \pm 4.7\%$ を示したが、胃切除後にはこの収縮率の低下が顕著となった(図5)。BI群では、30分後に最大収縮率 $21.7 \pm$

図4 ダイヤン投与前後の胆のう面積の変化(HC; Healthy Controls, BI; Billroth I, BII; Billroth II)。

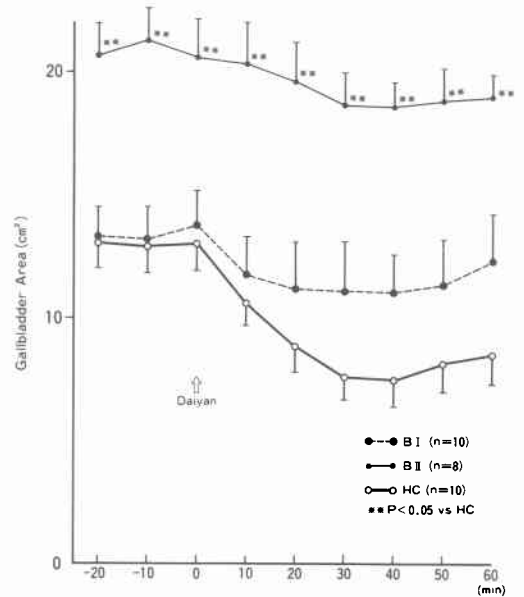
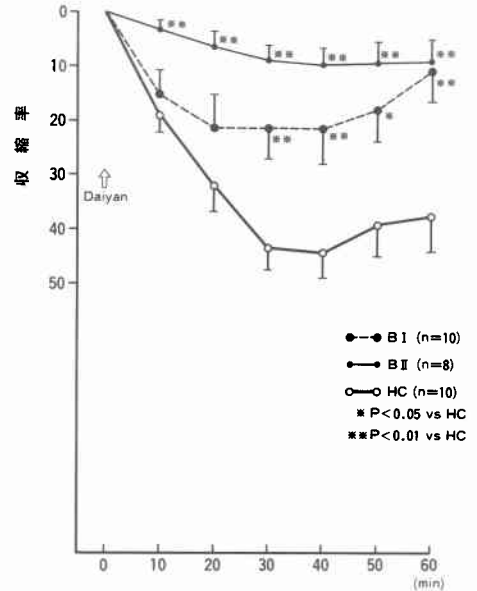
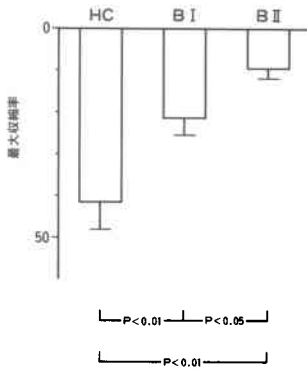


図5 ダイヤン投与後の胆のう収縮率の変化(HC; Healthy Controls, BI; Billroth I, BII; Billroth II)。



5.5%を示し、この値は健常群に比し、有意に( $p < 0.01$ )低下していた。またBII群では胆のう収縮は極めて不良で40分後に最大収縮率 $9.6 \pm 3.0\%$ を示したに過ぎなかった(図6)。

図6 ダイアン投与後の最大収縮率 (HC; Healthy Controls, BI; Billroth I, BII; Billroth II).



#### IV. 考 察

胃亜全摘後1カ月以内にみられた、胆のう収縮不全の原因については種々の要因が考えられる。胆のう収縮に関与している体液性因子としては cholecystokinin (以下 CCK)<sup>10)13)</sup>, motilin<sup>13)</sup>, prostaglandin<sup>14)</sup>, bombesin<sup>15)</sup>, histamine<sup>14)</sup>などが挙げられるが、その主役は CCK と考えられている<sup>10)</sup>。最近、ガストリン放出作用を有する bombesin が胆のう平滑筋に対して収縮作用を持つことが報告され、注目されているが<sup>15)</sup>、ヒト胆のう条片を用いた *in vitro* の著者らの実験では、bombesin は CCK の約20%の収縮力しか認められず(未発表データ)、胆のう収縮運動の担い手としては CCK を第1に考えるべきであろう。従来より、脂肪食や卵黄の摂取により、著明な胆のうの収縮運動が出現することが知られているが、この現象は、十二指腸や上位空腸粘膜から放出される CCK を介した作用であると考えられている。最近、Wiener ら<sup>16)</sup>は CCK の radioimmunoassay 法を確立し、健康成人において Triglyceride の服用後にみられる胆のう収縮反応と相関した血中 CCK 動態を報告している。乾燥卵黄粉末であるダイアンは、従来より、胆のう造影時の収縮剤として広く使用されているが、US 下においてその経口投与により、胆のう面積の縮小化が観察された。また、図1に示したごとく、その最大収縮率は、セルレイン (0.1 $\mu$ g/kg) の筋注時と大差がなく、US 下でのダイアン経口負荷試験は、正常人において、内因性 CCK 放出動態を推察し得る有効な1手段と考えられた。

胃摘手術に際しては、全摘時はいうにおよばず、亜全摘時でも、リンパ節郭清により、迷走神経が犠牲に

され、この迷走神経切離の胆のう運動におよぼす影響についての検討は、特に重要である。迷走神経(走行する遠心性線維の大部分がコリン作動性神経と考えられるが)の胆のう運動に対する作用点として、1) 空腹時の胆のう tonus の維持作用、2) 脂肪食や卵黄の刺激により十二指腸、上位空腸粘膜から放出される CCK の分泌機構に対する作用、3) 放出された CCK の胆のう収縮効果に対する相互作用、の3点が特に重要な問題と考えられる。

胆のう tonus の維持に対する迷走神経の作用については、全幹迷切(TV)前後で差が無いとする報告<sup>17)~19)</sup>と TV 後に tonus の低下が生じるという報告<sup>4)20)21)</sup>があり、未だ統一をみていない。Glanville ら<sup>17)</sup>は、TV 後2週間~3カ月の患者に胆のう造影を行い、TV 前後で空腹時胆のう面積に差がみられなかったと報告し、イヌを用いた実験<sup>18)19)</sup>でも同様に、TV 後3~10週間では胆のう面積や内圧に差が無いことが示されている。一方、Parkin ら<sup>20)</sup>は、各種迷切術後、2~3年の患者を対象に、空腹時胆のう容量を観察し、TV 後では、胆のう容量の拡張が著しいが、Selective Vagotomy (SV) 後ではコントロール群と差が無きことより、胆のう tonus の機能維持に迷走神経肝枝の重要性を強調している。同様の結果は、迷切後4~7年<sup>4)</sup>、3~12カ月<sup>21)</sup>の患者においても提出されている。このような TV 後の胆のう tonus に対する実験結果の差異については不明であるが Ryan<sup>22)</sup>は、迷切の影響は数カ月以上経て徐々にあらわれてくるためであると推察している。また、胆のう壁内神経叢中のコリン作動性神経<sup>23)</sup>、CCK 神経<sup>24)</sup>、ATP 神経<sup>25)26)</sup>、VIP 神経<sup>27)</sup>なども胆のう tonus の維持に関与していると考えられており、迷切により中枢神経支配から隔離された状態では、その機能に変化が生じる可能性もあり、注目すべきであろう。

胃亜全摘術では、BI 法、BII 法を問わずリンパ節郭清の際に、迷走神経肝枝は切離されているが、今回の著者らの結果では、空腹時の胆のう面積の拡張は、BII 群にのみ認められており、その原因を迷切には求め難い。

迷切の CCK 遊離におよぼす影響については、血中 CCK の測定上の困難さなどから、その報告は極めて少ないが、最近、Fried ら<sup>19)</sup>はイヌの TV 前後で、オレイン酸塩投与による胆のう収縮圧と、血中 CCK レベルを測定し、迷切後にはオレイン酸による胆のう収縮圧の低下がみられるが、血中 CCK 遊離には迷切前後で

変化が無かったと報告しており、興味深い。

TV 後には、外因性の CCK に対して胆のう CCK 受容体の感受性が増すという報告<sup>28)29)</sup>に対して、その反応性に変化が無いという報告<sup>18)29)30)</sup>もあり、この点に関しても一定の見解が得られていない。最近、さらに Takahashi ら<sup>13)</sup>は、CCK の収縮が atropine による薬物迷切で減弱されたと報告し、両者の競合的な拮抗作用の可能性を提示している。代表的な神経ペプチドの 1 員でもある CCK は、その受容体がラットの迷走神経内にも発見され<sup>31)</sup>、CCK と迷走神経の相互作用の解明に新たな観点が示されている。著者らも、CCK 受容体が胆のう平滑筋細胞のみでなく、壁内神経叢中のコリン作動性神経にも存在する可能性<sup>32)33)</sup>を考えており、迷切後には、これらの受容体に機能的、解剖学的な変化が生じる可能性も十分に考えられ、今後詳細に検討すべきであろう。

同程度の胃切除と神経切除が施行されたにもかかわらず、BI 群と BII 群との間にみられた、空腹時胆のう面積とダイヤンによる収縮能の著明な差異については、現在のところ、著者らは、再建術式の差、すなわち、食物が十二指腸を通過するか否かが重要であろうと推察している。著者らは、以前に Pancreatic Polypeptide (PP) 遊離に際して、entero-PP axis における十二指腸の価値を見出しているが<sup>34)</sup>、CCK 放出機構に関してもその可能性が大と考えられる。Pancreatic Function Diagnostant (PFD) による膵外分泌機能についても、手術後、8～14日では、BII 群で BI 群に比べ、有意の低下がみられており<sup>35)</sup>興味深い。

胃切除にみられる胆石症発生頻度は、13～42%<sup>23)</sup>とされているが、Lundman ら<sup>3)</sup>は BI 後に Griffiths ら<sup>2)</sup>は BII 後に多かったと報告している。特に Griffiths ら<sup>2)</sup>は BII 後に多い理由として、消化経路からの十二指腸の隔離の重要性を示唆しており注目される。

しかし、BI 群、BII 群を問わず、ともに胃切除後 1 カ月以内では、健常群に比し、収縮率が低値であり、またダイヤンによる収縮反応が不良な症例では、セルレイン筋注に対する反応も同様に不良であるので（未発表データ）術後に認められた収縮能低下の原因を全て CCK 放出の減少にのみ帰因させることは困難と考えられる。

最近、絶食下での高カロリー輸液施行時での急性胆のう炎の発生頻度が注目されている<sup>36)</sup>。そして、このような状態下では胆のうの拡張が著明<sup>37)</sup>であり、収縮不全が示唆されている。今回の著者らの結果に、胃手術

後 3～4 日間程度の絶食状態が関与している可能性は少ないと考えられるが、胆のう収縮運動について考察するうえで示唆に富む現象である。

## V. 結 論

過去 1 カ月以内に胃癌で胃全摘術を施行された患者 18 名を対象にダイヤン服用後の、胆のう収縮運動を US にて観察し、以下の結論を得た。

1. BII 群では、BI 群に比べ、空腹時胆のう面積の拡張が著明であった。
2. 胃全摘後 1 カ月では、ダイヤン経口負荷による胆のう収縮能に低下がみられたが、特に BII 群で著明であった。
3. 胃癌手術後の胆のう収縮能低下の一因に、再建術式による食物の十二指腸通過の有無が示唆された。

## 文 献

- 1) Fletcher DM, Clark CG: Gallstones and gastric surgery. *Br J Surg* 55: 895-899, 1968
- 2) Griffiths JMT, Holmes G: Cholecystitis following gastric surgery. *Lancet* 10: 780-781, 1964
- 3) Lundman T, Orinus E, Thorsen G: Incidence of gallstone disease following partial gastric resection. *Acta Chir Scand* 127: 130-133, 1964
- 4) Ihasz M, Griffith C: Gallstones after vagotomy. *Am J Surg* 141: 48-50, 1981
- 5) Sapala MA, Sapala JA, Resto SO et al: Cholelithiasis following subtotal gastric resection with truncal vagotomy. *Surg Gynecol Obstet* 148: 36-38, 1979
- 6) Shaffer FA: The effect of vagotomy on gallbladder function and bile composition in man. *Ann Surg* 195: 413-418, 1982
- 7) Ottinger LW: Acute cholecystitis as a postoperative complication. *Ann Surg* 184: 162-165, 1976
- 8) Jönsson PE, Anderson A: Postoperative acute acalculous cholecystitis. *Arch Surg* 111: 1097-1100, 1976
- 9) 伊藤信義, 高橋 徳: 胆嚢癌の診断. *消外* 5: 165-172, 1982
- 10) Thompson JC, Fried GM, Ogden WD et al: Correlation between release of cholecystokinin and contraction of the gallbladder in patients with gallstones. *Ann Surg* 195: 670-676, 1982
- 11) Everson GT, Mckinley C, Lawson M et al: Gallbladder function in the human female: Effect of the ovulatory cycle, pregnancy and contraceptive steroids. *Gastroenterology* 82: 711-719, 1982
- 12) Okulski TA, Eikman EA, Williams JW:

- Ultrasound measurement of contraction response of the gallbladder: Comparison with the radionuclide test for cystic duct patency. *Clin Nucl Med* 7 : 117-121, 1982
- 13) Takahashi I, Suzuki T, Aizawa I et al: Comparizon of gallbladder contractions induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology* 82 : 419-424, 1982
  - 14) 高橋 徳, 山村武平, 石川羊男: モルモット胆のう条片の収縮運動におよぼす progesterone の影響. *日消病会誌* 80 : 1754-1759, 1983
  - 15) Corraziani E, Harib F, Fave GFD et al: Gastrointestinal and gallbladder motor effects of bombesin in man. *Mater Med Pol* 2 : 139-143, 1977
  - 16) Wiener i, Inoue K, Fagan CJ et al: Release of cholecystokinin in man, correlation of blood levels with gallbladder contraction. *Ann Surg* 194 : 321-327, 1981
  - 17) Glanville JN, Duthie HL: Contraction of the gallbladder before and after total abdominal vagotomy. *Clin Radiol* 15 : 350-354, 1964
  - 18) Andrup BM, Griffith CH: The effects of vagotomy upon billiary function in dogs. *J Surg Res* 10 : 209-212, 1970
  - 19) Fried GM, Ogden WD, Greeley G et al: Correlation of release and actions of cholecystokinin in dogs before and after vagotomy. *Surgery* 93 : 786-791, 1983
  - 20) Parkin GJS, Smith RB, Johnston D: Gallbladder volume and contractility after truncal, selective and highly selective (partial cell) vagotomy in man. *Ann Surg* 178 : 581-586, 1973
  - 21) Rudick J, Hutchinson JSF: Effects of vagal-nerve section on the billiary system. *Lancet* 14 : 579-581, 1964
  - 22) Ryan JP: Motility of the gallbladder and billiary tree. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Edited by LR Johnson. New York, Raven Press, 1981, p473-494
  - 23) Liedberg G: The effect of vagotomy on gallbladder and duodenal pressures during rest and stimulation with cholecystokinin. *Acta Chir Scand* 135 : 695-700, 1969
  - 24) Davison JS, Farashah AN: Dibutyryl cyclic GMP, a competitive inhibition of cholecystokinin/pancreozymin and related peptides in the gallbladder and ileum. *Can J Physiol Pharmacol* 59 : 1100-1104, 1981
  - 25) 石川羊男, 高橋 徳, 山村武平: モルモット胆のう条片の運動に対する adenosine 5'-triphosphate の作用と各種プリン受容体遮断剤の影響. *日平滑筋会誌* 19 : 1-7, 1983
  - 26) Ishikawa Y, Takahashi T, Yamamura T: Effects of apamin and theophylline on adenosine 5'-triphosphate induced responses of the guinea pig gallbladder. *Digestion* 27 : 234-238, 1983
  - 27) Sundler F, Almets J, Hakanson R et al: VIP innervation of the gallbladder. *Gastroenterology* 72 : 1375-1377, 1977
  - 28) Tinker J, Cox AG: Gall-bladder function after vagotomy. *Br J Surg* 56 : 779-782, 1969
  - 29) Malagelada JR, Go VLW, Summerskill WHJ: Altered pancreatic and biliary function after vagotomy and pyloroplasty. *Gastroenterology* 66 : 22-27, 1974
  - 30) Isaza J, Jones DT, Dragstedt LR et al: The effect of vagotomy on motor function of the gallbladder. *Surgery* 70 : 616-621, 1971
  - 31) Zarbin MA, Warmly JK, Innis RB et al: Cholecystokinin receptors: Presence and axonal flow in the rat vagus nerve. *Life Sci* 29 : 697-705, 1981
  - 32) 高橋 徳, 山村武平, 石川羊男ほか: モルモット胆のう条片におよぼす cholecystokinin octapeptide の影響. *消化管ホルモン (IV)*, 消化管ホルモン研究会編, 医学図書出版, 東京, 1984, p133-140
  - 33) 高橋 徳, 神頭 勝, 山村武平ほか: モルモット胆のうからの acetylcholine 放出に対する cholecystokinin octapeptide の影響. *医のあゆみ* 128 : 731-732, 1984
  - 34) Yamamura T, Seino Y, Mori K et al: Possible role of the duodenum in the entero-PP axis. *Regul Pept* 6 : 189-196, 1983
  - 35) 三輪正彦: 消化管術後と PFD テスト. *胆と膵* 2 : 1495-1500, 1981
  - 36) Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL et al: Galbladder disease in patients on long term parenteral nutrition: *Gastroenterology* 84 : 148-154, 1983
  - 37) Barth RA, Brasch RC, Filly RA: Abdominal pseudotumor in childhood: Distended gallbladder with parenteral hyperalimentation. *Am J Radiol* 136 : 341-343, 1981