

# 術後ガストリン, セクレチン, コレシストキニン分泌よりみた 膵頭十二指腸切除術の再建法の検討

久留米大学第1外科

山下 裕一 納富 昌徳 磯本 浩晴 掛川 暉夫

自治医科大学消化器外科

笠原 小五郎 宮田 道夫

東京大学第1外科

森 岡 恭 彦

## PROCEDURES OF GASTROINTESTINAL RECONSTRUCTION AFTER PANCREATODUODENECTOMY AND RELEASES OF GASTRIN, SECRETIN AND CHOLECYSTOKININ

Yuichi YAMASHITA, Masanori NOUTOMI, Hiroharu ISOMOTO  
and Teruo KAKEGAWA

First Department of Surgery, Kurume University

Kogoro KASAHARA and Michio MIYATA

Department of Gastroenterological Surgery, Jichi Medical School

Yasuhiko MORIOKA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tokyo University

空腸上部の膵外分泌機能に果たす役割について消化管ホルモン面から検討した。

RIA法によりヒト消化管組織内の消化管ホルモン濃度を測定した結果、ガストリンは胃前庭部および十二指腸に高濃度に存在した。セクレチンならびにコレシストキニンは十二指腸および空腸上部に高濃度に存在した。

PD後の再建法で空腸上部が空置される Roux-Y法症例(n=13)と同部に食物が通過する modified Roux-Y法症例(n=10)のガストリン、セクレチン分泌機能を比較した。ミートソース経口摂取によるガストリン検査では、前者の前値は $27.8 \pm 7.9 \text{ pg/ml}$ 、後者は $27.5 \pm 7.6 \text{ pg/ml}$ であり差は認めず、摂取後の変動も認めなかった。0.1N塩酸の残胃内投与による血中セクレチン濃度の変動は、前者は前値が $68.3 \pm 21.4 \text{ pg/ml}$ から $107.4 \pm 42.4 \text{ pg/ml}$ の頂値となり、後者は前値が $79.7 \pm 23.7 \text{ pg/ml}$ から $150.6 \pm 33.6 \text{ pg/ml}$ の頂値となり後者が有意に高い値を示した。

以上より空腸上部は、十二指腸と共に膵外分泌を刺激する重要な部位と考えられた。

索引用語：膵頭十二指腸切除術、空腸上部機能、ガストリン、セクレチン、コレシストキニン

### はじめに

膵頭十二指腸切除術(PD)により切除される諸臓器(胃、十二指腸、膵、胆嚢、総胆管)ならびに神経系は消化管吸収機能において重要な役割を果たす部位であ

る。従って、この部の欠落により惹起される病態は様々な術後管理上の困難な問題として経験されるものである。著者らは以前よりPD後の消化吸收障害を残留膵外分泌機能の面から着目し、その機能がいかなる再建術式で最も有効に作動しうるかを消化管ホルモンとの関連から基礎的検討を行って来た<sup>1)2)</sup>。これら一連の検討で得られた知見から、空腸上部は十二指腸とともに

セクレチン, コレシストキニン (CCK) を介して膵外分泌を刺激する重要な部位であることが示唆された。今回、臨床上空腸上部が実際に膵外分泌にとって重要な部位であるか否かを検討する目的で、ヒト消化管各部位の各種消化管ホルモン濃度を測定し、対比可能な2種類のPD後の再建法別に比較し、消化管ホルモンの機能面から空腸上部の有用性について検討を加えた。

### 研究方法

1. ヒト消化管組織内のガストリン, セクレチンならびにCCK様免疫活性濃度についての検討

#### i) ラジオイムノアッセイ (RIA)

##### ガストリン RIA

G-17ならびにG-34様免疫活性について検討した。すなわち、G-17RIAは、17個のアミノ酸残基から成る合成ヒトG-17を抗原として家兎に作製した抗血清R1303-2を最終希釈49,000倍で使用し、標識抗原として<sup>125</sup>I合成ヒトG-17を用い矢内原らの方法<sup>3)</sup>により行った。G-34RIAは、合成ヒトG-34のN端側15個のアミノ酸配列をもつ合成ヒトG-34 (1-15) を抗原として家兎に作製した抗血清R2702を最終希釈70,000倍で使用し、標識抗原として<sup>125</sup>I合成ヒトG-34 (1-15) を用いるチャコールデキストラン法にて行った (図1)。

##### セクレチン RIA

合成ブタセクレチンを抗原として家兎に作製した抗血清R801を最終希釈56,000倍で使用し、標識抗原として<sup>125</sup>I合成ブタセクレチンを用いた矢内原らの方法<sup>4)</sup>により行った。

##### CCK-RIA

ガストリンとの共通構造部を欠くブタCCK-33のN端側27個のアミノ酸配列をもつ合成ブタCCK-33 (1-27) を抗原として家兎に作製した抗血清R-5905を最終希釈21,000倍で使用し、標識抗原として<sup>125</sup>I合成ブタCCK-33 (1-27) を用い先に報告した方法<sup>2)</sup>により

行った。

#### ii) 組織の抽出

試料として用いたヒト消化管組織は、いずれも剖検により得られた死後2時間以内の消化器病変のない2例の食道、胃(噴門部、胃体部、前庭部)、十二指腸(球部、下行脚、上行脚)、小腸(便宣上小腸を6等分し、口側より空腸上部、空腸中部、空腸下部、回腸上部、回腸中部、回腸下部とした。)および結腸(横行結腸)であった。採取した試料は、氷冷下で粘膜層と筋層に分離したのち、直ちにドライアイスで凍結し以下の抽出法により抽出操作を行った。

##### 沸騰水抽出法

組織の一部を秤量後、約5倍量の精製水を加え氷冷下にホモジナイズした。次いでそれを沸騰水浴上で30分間加熱し蛋白分解酵素を失活させ、再び氷冷し4℃20分間3,000rpmで遠心後、さらに沈渣は再び約5倍量の精製水により洗浄し、同様に遠心分離を行い上澄をとり先の上澄と合わせて抽出液とした。この上清は凍結乾燥しガストリンRIA用試料とした。

##### 熱時酢酸抽出法

組織の一部を秤量後、約5倍量の0.1M酢酸を加え氷冷下にホモジナイズした後、5分間煮沸し室温放置の後水酢酸を加え1M酢酸とし4℃20分間3,000rpmで遠心後、さらに沈渣は1M酢酸で洗浄し、同様に遠心分離を行い上澄をとり先の上澄と合わせて抽出液とした。この上澄を凍結乾燥し、セクレチンおよびCCKのRIA用試料とした。測定に際しては、これらの試料はRIA用標準溶液にて溶解した。

2. ミートソース試験食による末梢血中ガストリン検査ならびに残胃内塩酸注入による末梢血中セクレチン検査

昭和51年10月から昭和57年6月までの自治医科大学消化器外科および東京大学第1外科、さらに昭和58年9月から昭和59年3月までに久留米大学第1外科にてPDを施行し、癌再発を認めない23例を対象とした。これらの症例の原疾患は膵頭部癌6例、乳頭膨大部癌6例、胆管癌5例、十二指腸癌1例、胃癌2例、十二指腸平滑筋肉腫1例、結腸癌1例および膵頭部限局性膵炎1例の計23例であり、検査期間は術後3~68か月であった。これらは、消化管再建法の違いにより以下の2群に分けて検討した (図2)。

Roux-Y再建法群: 残存最上部空腸係蹄を後結腸経路に誘導し、膵管空腸端側吻合、胆管空腸端側吻合の順に行い、これをRoux-Y脚とした所謂Child変法

図1 G-34ラジオイムノアッセイの方法

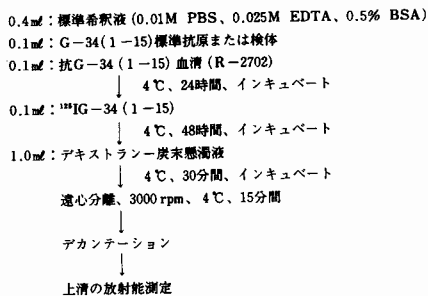
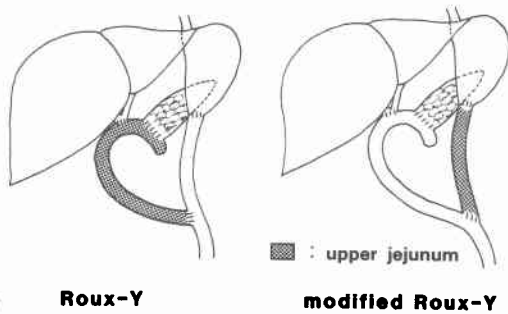


図2 PD後の消化管再建法の模式図



Roux-Y 再建法で13例から成る。

modified Roux-Y 再建法群：膵管・胆管空腸吻合を行った空腸脚と胃の間に約40cmの残存最上部空腸を間置（interposition）する再建法で10例から成る。

i) ミートソース試験食による末梢血中ガストリン検査

ミートソース（表1）を早朝空腸時に摂取させ、食前および食後30分、60分、90分の時間に肘静脈より血中免疫活性ガストリン濃度測定用に血液を採取し、検体は直ちに血清分離した後測定まで-40℃にて凍結保存した。血中免疫活性ガストリン濃度測定に使用したガストリンRIAは、ダイナボット社「ガストリンリアキット」を用いた。

ii) 残胃内塩酸注入による末梢血中セクレチン検査

早朝空腹時、半座位にて残胃内に経鼻的に挿入したゾンデから0.1N 塩酸50mlを5分間かけて注入し、注入前および注入後5、10、15、20、25、30、60分の各時間に肘静脈より血中免疫活性セクレチン（IRS）濃度測定用に血液を採取し、検体は直ちに血清分離した後測定まで-40℃にて凍結保存した。IRS濃度測定には第一ラジオアイソトープ研究所の「セクレチンキット第一」を使用した。

統計学的処理は Student's-t test を用い、5%以下を有意差ありとした。

表1 ミートソース試験食の成分

	重量 (g)	エネルギー (Cal)	水分 (g)	蛋白質 (g)	脂質 (g)
ミートソース	100	121.9	70.1	5.4	7.5
卵	50	79.0	37.4	6.2	5.6
水	100				
塩	0.5				
合計	250.5	200.9	107.5	11.6	13.1

成績

1. ヒト消化管組織内のガストリン、セクレチンならびに CCK 様免疫活性濃度についての検討

i) G-17ならびに G-34様免疫活性濃度およびその分布（表2、3）。

消化管内 G-17様免疫活性濃度は胃前庭部粘膜に高濃度に存在し、剖検例1は組織湿重量当り1062.40ng/g、剖検例2は876.11ng/gであった。次いで十二指腸球部粘膜内濃度がそれぞれ239.18ng/g、199.80ng/gであった。十二指腸下行脚、上行脚粘膜内濃度は次第に減少し、空腸以下の消化管、食道、胃噴門部および体部の粘膜には、ごくわずかに認められるのみであった。筋層内の G-17様免疫活性濃度は、対応する粘膜層に比較し非常に少ないものであった。

G-34様免疫活性濃度についても G-17様免疫活性濃度分布と類似したパターンで分布し、胃前庭部粘膜内

表2 ヒト消化管組織内の G-17様免疫活性濃度 (ng/g 組織湿重量当り)

	粘 膜		筋 層		
	剖検 1	剖検 2	剖検 1	剖検 2	
食 道	1.48	UD	1.58	UD	
胃	噴門部	3.64	10.53	1.49	UD
	体 部	2.60	18.57	1.51	UD
	前庭部	1062.40	876.11	14.29	7.81
十二指腸	球 部	239.18	199.80	100.33	5.66
	下行脚	95.29	56.00	15.12	5.05
	上行脚	30.62	10.93	4.44	3.74
空 腸	上 部	1.41	UD	1.43	UD
	中 部		UD		UD
	下 部	1.66	UD	2.52	UD
回 腸	上 部	1.61	UD	1.71	UD
	中 部		UD		UD
	下 部	1.94	UD	1.62	UD
結 腸	1.19	UD	1.80	UD	

UD : undetectable

表3 ヒト消化管組織内の G-34様免疫活性濃度 (ng/g 組織湿重量当り)

	粘 膜		筋 層		
	剖検 1	剖検 2	剖検 1	剖検 2	
食 道	8.11	UD	8.18	UD	
胃	噴門部	93.11	10.11	143.28	UD
	体 部	26.39	9.15	116.07	UD
	前庭部	2572.52	1135.72	305.65	25.01
十二指腸	球 部	1260.98	756.91	709.55	23.18
	下行脚	377.21	190.56	230.66	8.56
	上行脚	223.74	180.90	50.20	6.96
空 腸	上 部	9.46	UD	7.85	UD
	中 部		UD		UD
	下 部	11.17	UD	9.07	UD
回 腸	上 部	10.83	UD	6.16	UD
	中 部		UD		UD
	下 部	10.03	UD	5.81	UD
結 腸	6.15	UD	6.46	UD	

UD : undetectable

に最も高濃度に存在した。次いで十二指腸球部, 下行脚, 上行脚の粘膜内の順に多く, その他の組織内濃度はごくわずかに存在した。

ii) セクレチン様免疫活性濃度およびその分布 (表4)。

消化管組織内のセクレチン様免疫活性は, 食道, 胃, 回腸, 結腸には検出できず, 十二指腸ならびに空腸上部がその主要分布領域であり, しかも主に粘膜内に存在するものであった。すなわち, 剖検例1では組織湿重量当り十二指腸球部8.20ng/g, 下行脚11.48ng/g, 上行脚9.13ng/g, 空腸上部8.15ng/gであり, 十二指腸と空腸上部はほぼ同等の濃度分布であった。しかし, 空腸中部では4.37ng/gと減少し, 空腸下部ではさらに減少した。剖検例2でも免疫活性濃度分布の傾向は同様であり, 十二指腸および空腸上部の粘膜内に高濃度に認められた。

表4 ヒト消化管組織内のセクレチン様免疫活性濃度 (ng/g 組織湿重量当り)

	粘 膜		筋 層		
	剖 検 1	剖 検 2	剖 検 1	剖 検 2	
食 道	UD	UD	UD	UD	
胃	噴門部	UD	UD	UD	
	体 部	UD	UD	UD	
	前庭部	UD	UD	UD	
十二指腸	球 部	8.20	10.11	2.67	1.81
	下行脚	11.48	13.40	1.70	UD
	上行脚	9.13	13.15	UD	UD
空 腸	上 部	8.15	11.57	UD	UD
	中 部	4.37	7.65	UD	UD
	下 部	2.25	3.41	UD	UD
回 腸	上 部	UD	UD	UD	UD
	中 部	UD	UD	UD	UD
	下 部	UD	UD	UD	UD
結 腸	UD	UD	UD	UD	

UD: undetectable

表5 ヒト消化管組織内のCCK-33様免疫活性濃度 (ng/g 組織湿重量当り)

	粘 膜		筋 層		
	剖 検 1	剖 検 2	剖 検 1	剖 検 2	
食 道	UD	UD	UD	UD	
胃	噴門部	UD	UD	UD	
	体 部	UD	UD	UD	
	前庭部	UD	UD	UD	
十二指腸	球 部	5.28	9.10	5.46	8.87
	下行脚	8.36	10.05	5.52	9.10
	上行脚	5.47	9.97	4.78	8.10
空 腸	上 部	6.70	9.51	4.20	8.31
	中 部	4.78	7.40	3.81	6.51
	下 部	4.15	4.85	3.50	3.10
回 腸	上 部	4.23	4.15	UD	UD
	中 部	UD	UD	UD	UD
	下 部	UD	UD	UD	UD
結 腸	UD	UD	UD	UD	

UD: undetectable

iii) CCK 様免疫活性濃度およびその分布 (表5)

消化管粘膜内 CCK 様免疫活性濃度は, 十二指腸ならびに空腸上部が主要存在部位であり, その値は剖検例1では組織湿重量当り十二指腸球部5.28ng/g, 下行脚8.36ng/g, 上行脚5.47ng/g, 空腸上部6.70ng/gであった。剖検例2では十二指腸球部9.10ng/g, 下行脚10.05ng/g, 上行脚9.97ng/g, 空腸上部9.51ng/gであった。そして, 空腸中部はのおのおの4.38ng/g, 7.40ng/g, 空腸下部ではのおのおの4.15ng/g, 4.85ng/gと徐々に低下した。すなわち, 消化管粘膜内の CCK 様免疫活性は, 十二指腸ならびに空腸全般に分布するが, 下部消化管へ行くに従いその濃度は低下した。一方, 消化管筋層内の CCK 様免疫活性濃度は, 粘膜内濃度に近似した値を示し, その分布は粘膜層のみならず筋層にも同等に分布するものであった。

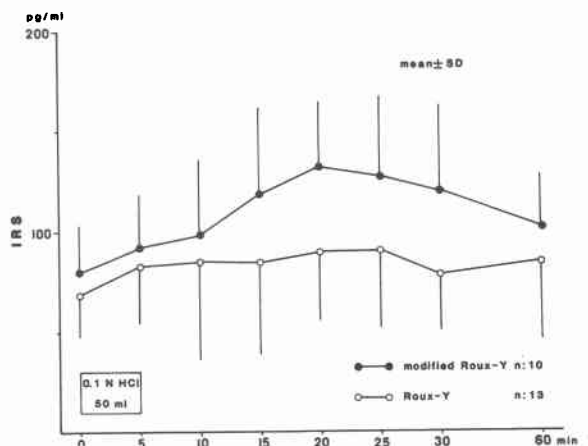
2. ミートソース試験食による末梢血中ガストリン検査 (表6)

PD後の再建法別にみたミートソース経口摂取による血中免疫活性ガストリン濃度の変化は, Roux-Y再建法群と modified Roux-Y再建法群共に摂取前空腹

表6 PD再建法別にみたミートソース試験食によるガストリン分泌動態

	食 前	食 後		
	空腹時値	30分値	60分値	90分値
Roux-Y再建法群 (n=13)	27.8 ± 7.9	26.7 ± 8.2	27.7 ± 10.5	29.5 ± 10.9
modified Roux-Y再建法群 (n=10)	27.5 ± 7.6	26.7 ± 5.3	27.7 ± 9.7	27.9 ± 5.5

図3 PD再建法別にみた塩酸刺激によるセクレチン分泌動態



時の値は低く、前者の値は $27.8 \pm 7.9 \text{ pg/ml}$ 、後者の値は $27.5 \pm 7.6 \text{ pg/ml}$ であり両者間に有意の差は認められなかった。ミートソース経口摂取後の血中免疫活性ガストリン濃度の変動は、両再建群共に認められずば前値に近似した値で推移した。PD後にはガストリンの分泌は認められなかった。

### 3. 残胃内塩酸注入による末梢血中セクレチン検査(図3)。

塩酸刺激前空腹時の血中IRS濃度は、Roux-Y再建法群は $68.3 \pm 21.4 \text{ pg/ml}$ 、modified Roux-Y再建法群は $79.7 \pm 23.7 \text{ pg/ml}$ であり両者間には有意の差は認められなかった。塩酸刺激後の血中IRS濃度の変化は、Roux-Y再建法群は刺激後次第に上昇し20分で $89.6 \pm 34.3 \text{ pg/ml}$ 、25分で $90.2 \pm 38.6 \text{ pg/ml}$ となり刺激後20~25分にピークを形成する反応を示した。一方、modified Roux-Y再建法群は塩酸刺激後20分で $132.0 \pm 34.0 \text{ pg/ml}$ 、25分で $129.7 \pm 41.1 \text{ pg/ml}$ に上昇し、同様に刺激後20~25分にピークを形成する反応を示した。このmodified Roux-Y再建法群の反応は、Roux-Y再建法群のそれより良好なIRS濃度の上昇を示した。そこで、刺激前空腹時値と塩酸刺激により血中IRS濃度が最も高値を示した値(頂値)を比較すると(表7)、Roux-Y再建法群は $68.3 \pm 21.4 \text{ pg/ml}$ の前値から $107.4 \pm 42.4 \text{ pg/ml}$ へと明らかな( $p < 0.01$ )上昇を認め、その平均値において頂値は刺激前空腹時値の1.57倍であった。modified Roux-Y再建法群は $79.7 \pm 23.7 \text{ pg/ml}$ の刺激前空腹時値から $150.6 \pm 33.6 \text{ pg/ml}$ へと明らかな( $p < 0.005$ )上昇を認め、その平均値において頂値は刺激前空腹時値の1.89倍でありRoux-Y再建法群より良好な反応を示した。このmodified Roux-Y再建法群の頂値より有意に( $p < 0.025$ )高いものであった。すなわち、空腸上部に食物が通過するmodified Roux-Y再建法群が、空腸上部を空腸上部を空置するRoux-Y再建法群に比較し残胃内に塩酸を注入することで惹起される血中IRS濃度の変動は良好であった。

表7 PD再建法別にみた塩酸刺激後の最大増加率

	modified Roux-Y再建法群 (n=10)		Roux-Y再建法群 (n=13)	
	刺激前値	頂 値	刺激前値	頂 値
mean $\pm$ S. D.	79.7 $\pm$ 23.7	150.6 $\pm$ 33.6	68.3 $\pm$ 21.4	107.4 $\pm$ 42.4
$\frac{\text{頂 値}}{\text{刺激前値}}$	1.89		1.57	

## 考 察

近年、ガストリン、セクレチンをはじめとする各種消化管ホルモンの抽出、単離がなされ、そのアミノ酸組成が解明され、そのアミノ酸組成が解明され化学的に合成可能となって来た。そしてラジオイムノアッセイなどの測定法の開発により各種消化管ホルモンの生理的意義の解明がなされつつあるが、いまだその解明の緒についたばかりである。腹部外科領域では、各種消化管ホルモンが分布する胃腸管を切除するため術後にこれらのホルモンバランスの急激な変化を引き起こすことが予想されるが、生体ではかなりの代償機能が働くためにこの消化管ホルモンバランスの変化は、臨床上、重大な障害として現われてこないとされてきた。しかしながら、最近のPDは癌に対する根治性向上を期待し、その切除範囲は益々拡大化する傾向にあり、これに伴う術後の消化吸收障害による栄養低下が問題視されるようになってきた。これらの消化吸收障害は、PDにより胃・十二指腸・膵・胆嚢胆道系をはじめとして、さらに所属リンパ系・神経系に及ぶ広範な手術範囲と侵襲が加わるため各種の消化吸收機能の欠落・低下を惹起した結果、その変化は過大であるがために生体の代償機能に破綻をきたしたためと考えられた。これらの消化吸收障害を最小限にとどめようとする目的で行なわれているPD後の消化管再建法の改良<sup>12)</sup>は、癌に対する根治性追求の切除術式の開発をおし進める上で必要欠くべからざるものであろう。しかし、切除範囲が拡大すればする程、実地臨床上、消化管再建法の改良の効果が現われにくいものとなってくる。従って、PD後の残存した消化管機能を最大限に発揮させ優れた再建法の検討は、現在この分野における最も重要な課題の1つとなっている。そこで、これらを解明する一端として本研究を行った。

1967年、GregoryとTracy<sup>5)</sup>によりブタ胃粘膜から強い胃酸分泌作用を示すガストリンが単離され、その構造決定により17個のアミノ酸残基から成るポリペプチド(G-17)であることが明らかにされた。さらにG-17のN端にペンタデカペプチド配列がLys-Lysというジペプチドを介して連結した大分子型ガストリン(G-34)が単離され<sup>6)</sup>、そして現在、ミニガストリン(G-14)の存在が示され<sup>7)</sup>、ガストリンは分子多様性をもつポリペプチドであることが明らかにされている。一方、ガストリン分泌を刺激する方法としては、生理的な刺激法と考えられるミートソースなどの試験食検査法<sup>8)</sup>のほか、アセチルコリン、ヒスタミン、アルギニン、

ボンベジン, ガストリン放出ペプチド (GRP)<sup>9)</sup>などの薬物投与法が挙げられる。後者の薬物投与法は, 消化管切除後の再建法別にみたガストリン分泌機能の検討を行う上で, 消化吸収に関与しない空置された部位の消化管からのガストリン分泌をも同時に刺激するため, 機能的再建法をめざし工夫した再建法の優劣判定には不向きと考えられる。一方, 前者のミートソース試験法は, 経口的に採取された試験管は再建された消化管ルートを通過するため, その通過した範囲の消化管由来のガストリン分泌を反映するものと予想される。従って, 試験食法が消化管再建法別にみたガストリン分泌機能の検討においてより合理的と考えられる。そこでPD後の再建法において, ガストリン分泌を期待しうるか否かをガストリン細胞の消化管組織内濃度分布とミートソース試験法という形態面ならびに機能面から検討した。ガストリン (G-17, G-34) は, 胃前庭部ならびに十二指腸に高濃度に分布し, しかも筋層より粘膜層内に局在していた。これは免疫組織学的検索にて粘膜内にガストリン細胞が存在するという報告<sup>10)</sup>と一致するものであった。以上の結果から, PDによりガストリン細胞の主要存在部位である胃前庭部ならびに十二指腸は切除されるため, 残存消化管にはガストリン細胞の有意な局在部位はなく, 如何なる再建法の工夫をもってしてもその機能温存は不可能と考えられた。

事実, PD後のRoux-Y再建法とmodified Roux-Y再建法の症例に施行したミートソース試験法で得られた血中ガストリン濃度の変動は, 両再建法に認められなかった。すなわち, 機能面からの検討でも, ガストリンの機能温存は不可能という考え方を支持する結果を得た。そしてその血中濃度が空腹時において(Roux-Y再建法群は $27.8 \pm 7.9 \text{ pg/ml}$ , modified Roux-Y再建法群は $27.5 \pm 7.6 \text{ pg/ml}$ ), 正常人のそれ( $80 \pm 20 \text{ pg/ml}$ )に比較し明らかな低値を示した理由は, PDによりガストリンの主要分布領域が切除され, ガストリンの基礎分泌量が低下したためと推測された。しかし, その血中濃度はRIAの感度限界以下ではなく低いながらも測定可能であったことは, ガストリンが消化管のみならず中枢神経系にも存在する脳・腸管ペプチドであり<sup>11)</sup>, 消化管以外からも分泌されていたためと推測された。

ところで, PD後にガストリン分泌機能の温存が果たして必要か否かは議論の分かれるところであり, いまだ一定の見解は得られていない。Traversoら<sup>12)</sup>や

Newmanら<sup>13)</sup>は慢性膵炎症例に対するPDにおいて, 胃切除を行わず幽門輪を温存する術式が胃部分切除を行う術式より術後の栄養評価面で優れていたと報告している。これは, 幽門輪を温存し全胃を残すことで小胃症状が解除され術後の食事摂取が円滑に行えるためとしているが, この幽門輪温存術式は, 全胃が温存されるため当然胃前庭部に存在するガストリンを介して胃酸分泌が促がされ, 胃幽門輪に吻合された空腸に存在するセクレチン分泌細胞を刺激し, その結果膵外分泌が促進されるという好結果を生んでいるものと考えられる。しかし, 本邦におけるPDは, その対象疾患はほとんどが膵頭部領域癌であり, 手術は根治性を期待し広範郭清を前提としているため, 幽門輪温存術式は限られた症例を除きその応用はむずかしいであろう。一方, 可及的に胃切除は小範囲にとどめ, 胃前提部の一部を残しガストリン分泌機能を残存させることは, ガストリン放出→胃酸分泌→セクレチン分泌→膵液分泌という一連のサイクルを作動させ, 膵外分泌機能面では好結果をもたらすもののPD後の胃空腸吻合部潰瘍を惹起する結果となる<sup>14)15)</sup>。従って, 現時点では癌手術としてのPDにおいて, ガストリンを介する一連の機構温存は, 癌に対する根治性ならびに胃空腸吻合部潰瘍発生予防の観点から推奨されるものとは考えられない。

セクレチンはCCKとともに膵外分泌を促す古典的な消化管ホルモンとして知られている。YoungやLazarusら<sup>16)</sup>によりセクレチンRIA法が開発され, セクレチンに関する研究は急速の進歩をとげつつある。しかしながら, 未解決の部分も多く内因性セクレチン分泌を刺激する因子についても不明な点が多い。現在, 塩酸が最も強力な刺激因子であるとされ, アルコール, ウコン<sup>17)</sup>にもセクレチン分泌刺激作用があるといわれているものの詳細な説明はなされておらず, 今後の究明が待たれているのが現状である。食事や試験食摂取後の血中セクレチン濃度の変動は, Cheyら<sup>18)</sup>は上昇を認めたと報告しているが, Rhodensら<sup>19)</sup>は認めなかったとの相反する報告結果があり, いまだ一定の見解は得られていない。この現況にあって, セクレチンの生理作用を外科手術に応用できたとしても術後にその生理作用が有効に作動しているか否かを客観的に観察する手段がみあたらない。しかし, ガストリンが中途半端な温存により吻合部潰瘍を招来する危険性を秘めているのに対し, セクレチン分泌を温存することは, 現在の知見からは温存したことによる弊害は見あたらない。

い。

セクレチンのヒト消化管組織内濃度分布を検討した結果、セクレチンは十二指腸、空腸上部粘膜内に高濃度に存在し、空腸中部以下では明らかに低下した。この組織内濃度の検索結果から、著者らが以前より行っていた Child 変法による Roux-Y 再建法（空腸上部は膵管・胆管空腸吻合脚として空置されている）を改良し、空置された空腸上部に食物が通過するように工夫した modified Roux-Y 再建法を考案した<sup>1)</sup>。これら2種の Roux-Y 再建法の重要な相違点は、残存した空腸上部を Roux-Y 再建法は、膵管・胆管空腸吻合脚として空置するのに対し、modified Roux-Y 再建法は胃と膵管・胆管空腸吻合を行った空腸脚との間に間置(interposition)する所にある。従って、ともに Roux-Y 法に準ずる再建を行っているが、前者は食物が空腸上部を通らず、後者は食物が空腸上部を通過するところに二者の対比点があり、Billroth I 法や Billroth II 法に準ずる PD 再建法では、著者らが行った様な空腸上部の純粋な対比は困難と考えられる。しかし、前述したごとくセクレチンが生理的に有効に作動しているか否かの客観的評価法は現在なく、やむをえず残胃内に0.1N 塩酸を注入することで、残胃に引きつづく空腸内に徐々に塩酸が移送され、その部を刺激し放出されるセクレチンを末梢血中セクレチン濃度として測定した。その結果、空腸上部を間置した modified Roux-Y 再建法群が、その部を空置した Roux-Y 再建法群よりセクレチンの反応は良好であり、腸管組織内のセクレチン濃度と相関するものであった。ところで、再建法の工夫によりセクレチン分泌を温存しても、PD は胃部分切除を同時に行うため胃酸分泌は減少し<sup>15)</sup>、セクレチン分泌刺激低下へとつながる。このような一面の追求は、全体的なバランスから見た時、場合によっては無意味な結果となることもあり、おのおの臓器相関を考慮した術式の開発は今後の課題であろう。

CCK は哺乳動物の組織抽出により8個、33個、39個のアミノ酸残基から成る CCK-8, CCK-33, CCK-39 が確認され、ガストリン同様分子多様性をもつペプチドホルモンとして知られている<sup>20)</sup>。そしてその分布する組織は消化管のみならず視床下部、大脳皮質、延髄等にも存在し、大脳皮質において CCK はドパミンニューロンと共存するという事実から<sup>21)</sup>、CCK はいわゆる脳・腸管ペプチドと考えられている。従って現在、CCK は膵外分泌・胆嚢収縮作用における古典的なコレリノトキニン-バンクレオザイミン (CCK-PZ) とし

てではなく、神経ペプチドとしての作用を考慮し、セクレチンとは異なる生理的位置付けをもつ膵外分泌刺激ホルモンと考えざるを得ない。今回、ヒト消化管組織内 CCK 濃度分布を検討した結果、空腸上部に十二指腸同様高濃度の CCK 様免疫活性が確認され、その組織濃度は下部消化管へ行くに従い徐々に減少するものであった。しかも、ガストリン、セクレチンが粘膜層内に局在したのに対し CCK が粘膜層のみならず筋層にも同等に分布していたことは、先の神経ペプチドとしての位置付けを裏付けるものであった。ところで、今回用いた CCK-RIA は、血中 CCK 様免疫活性濃度を十分に測定できるものではなく、血中濃度の変動は不明であり機能面からの検討はできなかつた。しかしいずれにしろ、空腸上部に十二指腸同様 CCK が高濃度に存在したことは、これらの部位は膵外分泌機能において生理的作用発現に重要な部位であると予想することができる。以上の結果をふまえ、ヒトにおいても空腸上部は、セクレチン、CCK に関して十二指腸に近い生理的意義をもち、セクレチン、CCK を介して膵外分泌を刺激する重要な部位と考えられ、PD 後の消化管再建にあたり空腸上部は重要な部位と見るべきであろう。

以上述べてきた問題点を考慮し、PD 後の消化吸收障害を原因別に分けて検討すると、①残存膵外分泌機能容量の低下（残存膵重量の減少、膵線維化の進行）、②膵空腸吻合部の膵管閉塞、③消化管に關与する消化管の短縮、④消化管再建による膵外分泌刺激機能の低下などが複雑に關与していると考えられる。①については、癌の拡がりや術前の膵管の閉塞・狭窄などによる膵線維化の程度により規定され、②については、膵管空腸吻合部の吻合不全がその主要な原因と考えられるが、最近では種々の吻合法の工夫により吻合不全はほとんどみられなくなり、膵管の開存性はほぼ保たれていると考えてよい。③と④については、これらを考慮した術式は消化吸收面積を可及的に大きくとり、かつ消化液分泌機構を有効に作動させ再建法ということになる。これらの条件を満たすものとして Billroth I 法に準ずる再建法が第1にあげられる。Billroth I 法に準ずる再建法は、残存した消化管を消化吸收面積として余すことなく利用し、空腸上部を残胃に引きつづく消化管として使用し、空腸上部機能を有効に作動させている。しかし、膵管や胆管の開口部は食物の通過路である空腸に直接開口し、蠕動運動により移送される食物の逆流が当然予想される。事実、高田ら<sup>22)</sup>は

Billroth I法に準じ再建したPD症例4例中2例に逆流性胆管炎の併発を認め、2例とも肝膿瘍で死亡したと報告し、著者らも逆流性胆管炎を併発した症例を経験している。このようにBillroth I法による再建PD IIIは理論的には残存した消化管機能を最大限に活用するという点で最も優れているが、膵管や胆管の逆流性炎症が問題となる。これらの吻合部に狭窄がなければ、臨床的に術後の障害は起こらないとの意見もあるが、予測される術後障害を未然に予防することは重要である。著者らが行っているmodified Roux-Y再建法の利点はここにあり、消化吸収にたずさわる空腸の一部を空置してでも逆流性胆・膵管炎を予防することは意義あることと考えている。

#### まとめ

PD後の消化吸収障害を残存膵外分泌機能の面から着目し、その機能がいかなる再建法で有効に作動するかを消化管ホルモンとの関係から検討した。すなわち、ガストリン、セクレチン、CCKのヒト消化管組織内濃度を測定し、さらに対比可能な2種のPD再建法を考案し、この2種の再建法を施行した症例に対してミートソースならびに塩酸負荷試験を行い、末梢血中ガストリン、セクレチン濃度の変化を測定し以下の結果を得た。

消化管組織内のG-17, G-34様免疫活性濃度は、胃前庭ならびに十二指腸の粘膜内に高かった。しかし、PDによりこれらの部位は切除されるため、術後のガストリン分泌はいかなる再建法をもってしても期待できないと考えられた。そしてミートソース試験食による末梢血中ガストリン検査で、Roux-Yならびにmodified Roux-Y再建法症例ともに血中ガストリン濃度の変化は認められず、消化管組織内ガストリン濃度分布の結果を裏付けるものであった。

消化管組織内のセクレチン様免疫活性濃度は、十二指腸、空腸上部の粘膜内が主要分布部位であり、PD後の再建に際し空腸上部はセクレチン分泌において重要な部位と考えられた。残胃内塩酸注入による末梢血中セクレチン検査により、空腸上部に食物が通過するmodified Roux-Yよりセクレチン分泌は有意に高く、消化管組織内セクレチン濃度分布の結果を裏付けるものであった。

CCK様免疫活性濃度は十二指腸ならびに空腸上部に高く、下部消化管へ行くに従い低下した。しかし、ガストリン、セクレチンとは異なりCCKは粘膜層のみならず筋層内にも同等に存在した。今回使用した

CCK-RIAでは血中濃度は測定できず、機能面からの検討はできなかった。

#### 文 献

- 1) 山下裕一, 笠原小五郎, 天目純生ほか: 膵頭十二指腸切除術の再健法の残存膵外分泌機能. 日消外会誌 14: 1594-1601, 1981
- 2) 山下裕一: セクレチン, コレシストキニン分泌からみた空腸上部の膵外分泌機能に果たす役割. 日消外会誌 16: 1709-1716, 1983
- 3) Yanaihara C, Yanaihara N, Shimizu F et al: A new type of gastrin derivative and its use for production of center region-specific antagastrin sera. Biomed Res 1: 242-247, 1980
- 4) Yanaihara N, Sato H, Kubota M et al: Radioimmunoassay for using N-tyrosyl-secretin and [Tyr<sup>1</sup>]-secretin. Endocrinol Jpn 23: 87-90, 1976
- 5) Gregory RA, Tracy HJ: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. Gut 5: 103-117, 1964
- 6) Gregory RA, Tracy HJ: Isolation of two big gastrin from Zollinger-Ellison Tumor tissue. Lancet 7781: 797-799, 1972
- 7) Rehfeld JF, Stadil F: Gel filtration studies on immunoreactive gastrin in serum from Zollinger-Ellison patients. Gut 14: 369-373, 1973
- 8) 宮田道夫, 有馬進太郎, 松沢裕一ほか: 胃切除におけるガストリン分泌. 臨成人病 10: 2133-2140, 1980
- 9) 山下裕一, 宮田道夫, 笠原小五郎ほか: ブタガストリン放出ペプチドおよびその関連ペプチドのイス胃腸膵ホルモンに及ぼす影響. 日消病会誌 80: 1432-1439, 1983
- 10) Lechago L, Weinstein WM: Morphological aspects of the G-cells. In: Gut Hormones. Edited by S R Bloom. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1978, p140-144
- 11) 矢内原昇, 佐藤晴子, 矢内原千鶴子: 胃腸膵における消化管ホルモンの組織内分布. 和田武雄, 三好秋馬. 消化管ホルモンの動向. 東京, 医学図書出版, 1980, p1-6
- 12) Traverso LW, Longmire WP: Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 192: 306-309, 1980
- 13) Newman KD, Braasch JW, Rossi RL et al: Pyloric and gastric preservation with pancreaticoduodenectomy. Am J Surg 145: 152-156, 1983
- 14) Basso N, Simi MM, Lezoche E et al: Retained antral mucosa in pancreaticoduodenectomy. Ann Surg 134: 259-262, 1977



- 15) 山下裕一, 笠原小五郎, 宮田道夫ほか: 臍頭十二指腸切除術胃空腸吻合部潰瘍—迷切により治癒せしめた1例—. 日臨外医学会誌 44: 1307—1313, 1983
- 16) Young JD, Lazarus L, Chisholm DJ et al: Radioimmunoassay of secretin in human serum. J Nucl Med 9: 641—642, 1968
- 17) 松尾 裕, 関 敦子: 1-phenyl-hydroxy-n-pentane の経口投与ならびに十二指腸内注入によるセクレチン分泌. 日消病会誌 73: 1573—1576, 1976
- 18) Chey WY, Lee H, Hendricks JG et al: Plasma secretin concentrations in fasting and postprandial state in man. Dig Dis 23: 981—988, 1978
- 19) Rhodens RA, Tai HH, Chey WY: Observations on plasma secretin levels by radioimmunoassay in response to duodenal acidification and to a test meal. Dig Dis 21: 873—879, 1976
- 20) Dockray CJ: Cholecystokinin. In: Gut Hormones. Second edition. Edited by S R Bloom. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1981, p228—239
- 21) Hökfelt T, Refeld ID, Skirboll L et al: Evidence for coexistence of dopamine and CCK in mesolimbic neurons. nature 285: 476—478, 1980
- 22) 高田忠敬, 羽生富士夫, 中村光司ほか: 臍癌に対する拡大手術の検討. —主要血管合併切除, Appleby手術, 臍全摘を中心に—. 日外会誌 83: 122—131, 1982