

# 十二指腸切除の胃酸分泌, 血清 gastrin, 血清 secretin に及ぼす影響と, 膵液, 胆汁の吻合部潰瘍に対する抑制効果の実験的検討

奈良県立医科大学第1外科 (指導: 白鳥常男教授)

森 本 洋 一

## INFLUENCES OF DUODENECTOMIES ON HEIDENHAIN ACID SECRETION, SERUM GASTRIN, AND SERUM SECRETIN RESPONSE AND INHIBITIVE EFFECTS OF BILE AND PANCREAS JUICE ON ANASTOMOTIC ULCERATION

Yoichi MORIMOTO

First Department of Surgery, Nara Medical University

(Director: Prof. Tsuneo Shiratori)

膵頭十二指腸切除術, 膵全摘術後に頻発する吻合部潰瘍の発生因子を解明する目的で, イヌに Heidenhain pouch を作成し十二指腸切除を施行, 酸分泌, 血清 gastrin 値, 血清 secretin 値を切除前後で測定しその変動を追跡した。更に膵液, 胆汁による中和作用の潰瘍発生に対する抑制効果をみるために十二指腸切除後に膵液, 胆汁を胃空腸吻合部近傍の空腸に diversion した群と, 回腸末端に diversion した群の2群を作成し吻合部空腸の形態学的観察を行った。

酸分泌は両群ともに十二指腸切除後に顕著な増加がみられた。血清 gastrin 値は両群共にほとんど差はなかったが血清 secretin 値は明らかに両群共に切除後に増加した。吻合部の観察では空腸に diversion した群では1頭だけに, 回腸に diversion した群では全頭に潰瘍がみられ, 膵液, 胆汁による中和作用の重要性が示唆された。

索引用語: 十二指腸切除と胃酸分泌, 膵液, 胆汁による胃酸の中和, 吻合部潰瘍, 血清 gastrin と血清 secretin の変動

### I. 緒 言

十二指腸潰瘍の成因を考える上において胃膵相関が注目を集めている。十二指腸潰瘍は高酸を示し, この攻撃因子である酸に対して抑制的に働く secretin と secretin に反応して膵臓から外分泌される重炭酸塩は防御因子としての役割が大きいと考えられている。

一方 secretin 分泌細胞はその80%以上が十二指腸に存在する<sup>1)2)</sup>と考えられているので, 臨床面においてこの十二指腸が切除される膵頭十二指腸切除術および膵全摘術を施行した場合当然術後の潰瘍発生が予想される。実際, 両術式施行後に発生する吻合部潰瘍はかなり重篤な合併症として注目されており Scott<sup>3)</sup>,

Grant<sup>4)</sup>, McConnell<sup>5)</sup>, Warren ら<sup>6)</sup>の報告によれば膵頭十二指腸切除術施行例において5~22%, 膵全摘術施行例では8~50%の吻合部潰瘍の発生率が示されている。

そこで今回著者は膵頭十二指腸切除術, 膵全摘術後に発生する吻合部潰瘍の原因を究明するために十二指腸切除した Heidenhain pouch 犬について酸分泌, 血清 gastrin 値, 血清 secretin 値の変化を食餌刺激下で測定し, 十二指腸切除がこれら三者に及ぼす影響を検討した。

つぎに secretin に反応して外分泌される膵液(重炭酸塩)と胆汁は吻合部空腸の酸性化を中和する重要な防御因子であるが, 現在一般的に行なわれている Child 法, Whipple 法などの膵頭十二指腸切除術および膵全摘術施行後は中和作用が大きく減弱されること

が問題となってくる。そこでこの胆汁, 胆汁の潰瘍発生に対する防御効果を検討するために十二指腸切除を施行後膵管, 胆道を回腸末端に吻合し胃空腸吻合部における中和作用を除去した場合吻合部空腸に起る形態学的変化, 特に潰瘍発生を観察し中和作用の意義を分析した。

以上の二つの実験観察から興味ある知見を得たのでその成績について報告する。

## II. 実験方法

実験には雑種成犬を用いつぎの様な手順で行った。

1) まず胃酸分泌測定のため Heidenhain pouch を作成した。2) 絶食時および食餌刺激下での胃酸分泌, 血清 gastrin, 血清 secretin の測定, 3) 十二指腸切除, 膵管, 胆道の再建, 4) 十二指腸切除犬で絶食時および食餌刺激下での胃酸分泌, 血清 gastrin, 血清 secretin の測定, 5) 摘出標本につき胃空腸吻合部の形態学的観察などを行った。

### A. 実験動物

実験には15kg 前後の雑種成犬を用いた。使用したイヌは約60頭におよぶが潰瘍による穿孔や手術による腹膜炎などの合併により死亡する例が多く, データを系統的に集積できた10頭について述べる。

### B. 麻酔

硫酸 atropine 0.03mg/kg を実験直前に投与し, thiopentalsodium 20mg/kg で麻酔を導入し, 直ちに挿管, 実験動物用換気器装置に接続した。麻酔の維持には thiopentalsodium 5mg/kg の静脈内投与を経時的に繰り返して行った。

### C. Heidenhain pouch の作成と胃液検査

無菌的に開腹し, 胃体中部を中心とした大弯側を用いて Heidenhain pouch を作成した。術後3週間を経てからヒスタミン1mg/kg による刺激にて Heidenhain pouch から胃液を採取し酸分泌を測定, Heidenhain pouch の有用性を確めた。胃液検査は24時間絶食の後, 早朝空腹時に1時間にわたり Heidenhain pouch より胃液を採取し, これを絶食時酸分泌(BAO)とした。この絶食時酸分泌を摂取した後, ウシ肝200g に水250ml を加え, 煮たものを経口投与し食餌刺激を施行, 刺激後90分にわたり15分間隔で Heidenhain pouch より胃液を採取しこれを刺激分泌(MAO)とした。これら絶食時酸分泌, 食餌刺激時酸分泌の検査を日を変えて2~3回繰り返して施行し, これらの平均値を十二指腸切除前の測定値とした。この胃液検査の終了後, 後述する様に十二指腸切除を行い, 十二指腸

腸切除後3週間を経てから十二指腸切除前に行ったと全く同様な胃液検査を行い, これを十二指腸切除後の測定値とした。胃液検査の測定には Radiometer 社製の自動滴定装置を用い0.1N, NaOH にて pH-stat で endpoint pH 7.0まで滴定し測定した。

### D. 血清 gastrin 値と血清 secretin 値の測定

血清 gastrin と血清 secretin の測定は十二指腸切除術前後に胃液検査に平行して行った。すなわち絶食時の採血, ついで食餌刺激後は刺激後90分にわたり15分間隔で採血した。採血は外頸静脈より行い, 血清 gastrin, 血清 secretin の測定には Radioimmunoassay を用い二抗体法にて行った。

### E. 十二指腸切除と膵管, 胆道の再建

上述した十二指腸切除前の酸分泌, 血清 gastrin, 血清 secretin などの一連の測定検査が終了後十二指腸切除を行った。切除範囲は図1 a に示すごとく幽門輪より(幽門輪を含む)50cm とした。これは Treitz band より約10cm 肛門側まで切除されることになる。この際膵管を小腸に吻合するため, 膵管の開口部を中心に直径約1cm の十二指腸を円形状に残存させた。胃空腸吻合は図1 b, c のごとく端々吻合にて行った。

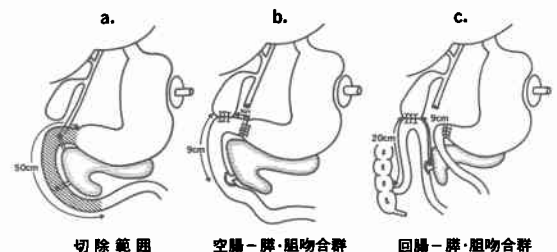
つぎに膵管, 胆道の再建として図1 b に示す様に胃空腸吻合部より5cm 肛門側の空腸に胆嚢空腸吻合を行い, 更にその9cm 肛門側に膵管開口部を吻合した。これを十二指腸切除一空腸・膵管胆嚢吻合群(以下, 空腸一膵・胆吻合群)とした。

また別に胆汁, 胆汁の潰瘍発生に対する抑制因子としての影響力を検討するために, 図1 c に示すごとく回腸末端より20cm 口側の回腸に胆嚢を吻合し, この回腸胆嚢吻合部より9cm 口側の回腸に膵管開口部を吻合した。これを十二指腸切除一回腸・膵管胆嚢吻合群(以下, 回腸一膵・胆吻合群)とした。

### F. 胃空腸吻合部の形態学的観察

十二指腸切除後の一連の測定検査の終了後(十二指腸切除後1カ月目)に屠殺し, 胃, 空腸を摘出, 吻合

図1 十二指腸切除と再建



部の胃および空腸粘膜における変化を肉眼的、組織学的に観察検討した。

III. 実験成績

A. 十二指腸切除，空腸一臍・胆总管合群

1. 胃酸分泌

十二指腸切除前後における絶食時から，食餌刺激後15分間隔で測定した90分間の酸分泌の測定値を図2に示した。

これらの測定値のうち絶食時酸分泌 (BAO) を十二

図2 空腸一臍・胆总管合群の手術前後の食餌刺激時酸分泌

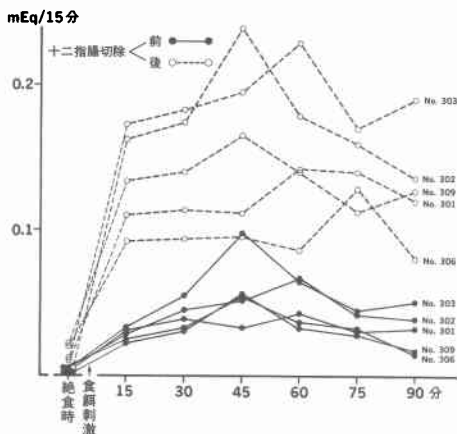
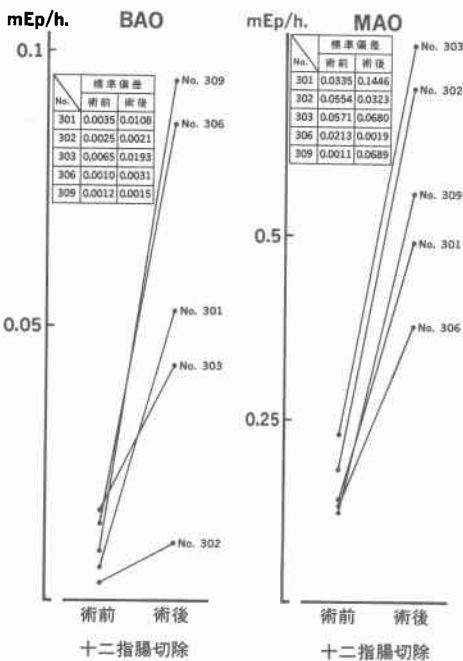


図3 空腸一臍・胆总管合群の手術前後の酸分泌



指腸切除前後で比較すると図3のBAOに示すごとく，切除前はNo. 301は $0.0067 \pm 0.0035$ ，No. 302は $0.0037 \pm 0.0025$ ，No. 303は $0.0167 \pm 0.0065$ ，No. 306は $0.0143 \pm 0.0010$ ，No. 309は $0.0092 \pm 0.0012$  mEq/h. 切除後はそれぞれ $0.0530 \pm 0.0108$ ， $0.0107 \pm 0.0021$ ， $0.0430 \pm 0.0193$ ， $0.0886 \pm 0.0031$ ， $0.0945 \pm 0.0015$  mEq/h. となり十二指腸切除前に比べ切除後にはそれぞれ7.9, 2.9, 2.6, 6.1, 10.3倍と全頭に増加がみられた。また5頭の平均値でも切除前 $0.0101 \pm 0.0054$  mEq/h. 切除後は $0.0580 \pm 0.0308$  mEq/h. となり切除後は切除前の約5.7倍となり明らかな増加傾向がみられた ( $p < 0.05$ )。

つぎに食餌刺激後酸分泌 (MAO) をみると図3のMAOに示す様に十二指腸切除前にはNo. 301は $0.1375 \pm 0.0335$ ，No. 302は $0.1818 \pm 0.0554$ ，No. 303は $0.2299 \pm 0.0571$ ，No. 306は $0.1342 \pm 0.0213$ ，No. 309は $0.1256 \pm 0.0011$  mEq/h. を示し，切除後はそれぞれ $0.4934 \pm 0.1446$ ， $0.7004 \pm 0.0323$ ， $0.7604 \pm 0.0680$ ， $0.3796 \pm 0.0019$ ， $0.5605 \pm 0.0689$  mEq/h. となり切除前に比べ切除後はそれぞれ3.6, 3.9, 3.3, 2.8, 4.5倍と切除後明らかな増加が全頭に認められた。5頭の平均値をみると切除前が $0.1618 \pm 0.0493$  mEq/h.，切除後は $0.5789 \pm 0.1543$  mEq/h. となり切除後は切除前の3.6倍と有意な増加を示した ( $p < 0.01$ )。

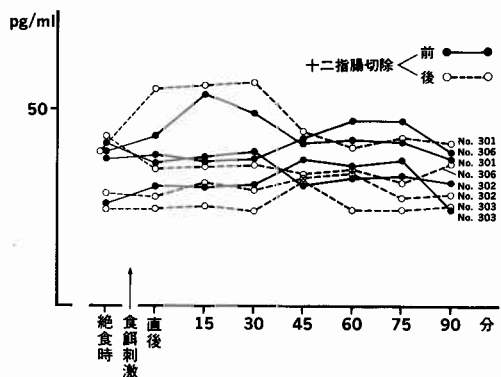
以上のことより十二指腸切除後は絶食時，食餌刺激時の何れの場合でも切除前に比べて明らかな酸分泌の増加がみられた。

2. 血清 gastrin

4頭へのみ成績を得ることができたのでその成績について述べる。

十二指腸切除前後における絶食時から食餌刺激後15

図4 空腸一臍・胆总管合群の手術前後の食餌刺激時血清 gastrin 値



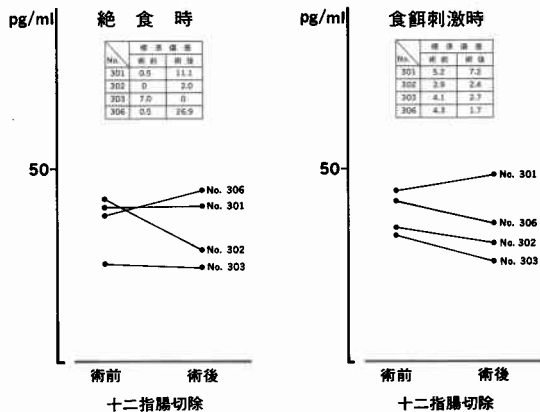
分間隔で測定した90分までの測定値を図4に示した。これらの測定値のうち絶食時血清 gastrin 値を十二指腸切除前後で比較すると図5の絶食時にみられる様に十二指腸切除前はNo. 301が $40 \pm 0.5$ , No. 302は $42 \pm 0$ , No. 303は $26 \pm 7.0$ , No. 306は $38 \pm 0.5$ pg/ml, 切除後はそれぞれ $40 \pm 11.1$ ,  $29 \pm 2.0$ ,  $25 \pm 0$ ,  $44 \pm 26.9$ pg/mlとなり, 切除前に比べて切除後には1頭(No. 306)は増加(16%), 2頭(No. 301, No. 303)は不変(0%, -4%), 1頭(No. 302)は減少(-31%)がみられ, 4頭全体の平均値からみると切除前 $36.5 \pm 6.2$ pg/ml, 切除後は $34.5 \pm 7.8$ pg/mlとなり, 切除後にわずかな減少となったが統計学的検定では有意差は認められなかった。

つぎに食餌刺激後90分までの7回の測定値の1頭ごとの平均血清 gastrin 値をみると図5の食餌刺激時に示されるごとく, 十二指腸切除前はNo. 301が $45 \pm 5.2$ , No. 302は $35 \pm 2.9$ , No. 303は $33 \pm 4.1$ , No. 306は $42 \pm 4.3$ pg/mlで切除後はそれぞれ $49 \pm 7.2$ ,  $31 \pm 2.4$ ,  $26 \pm 2.7$ ,  $36 \pm 1.7$ pg/mlとなり切除前に比べ切除後は1頭(No. 301)に軽度増加(9%), 3頭(No. 302, No. 303, No. 306)に減少(-11%, -21%, -14%)がみられた。4頭全体の平均値でみると十二指腸切除前が $38.8 \pm 4.9$ pg/ml, 切除後は $35.5 \pm 8.6$ pg/mlとなり十二指腸切除後に減少の傾向が認められた ( $p < 0.05$ )。

以上のことから十二指腸切除前後を比較すると絶食時には有意差はみられず, 食餌刺激時には切除前に比べ切除後に減少傾向が観察された。

### 3. 血清 secretin

図5 空腸一臍・胆道合群の手術前後の血清 gastrin 値



十二指腸切除前後における絶食時から食餌刺激後15分間隔で測定した90分までの測定値を図6に示した。これらの測定値のうち絶食時血清 secretin 値を十二指腸切除前後で比較すると図7の絶食時のごとく十二指腸切除前にはNo. 301は $59 \pm 1.2$ , No. 302は $33 \pm 4.8$ , No. 303は $63 \pm 4.1$ , No. 306は $36 \pm 0.9$ , No. 309

図6 空腸一臍・胆道合群の手術前後の食餌刺激時血清 secretin 値

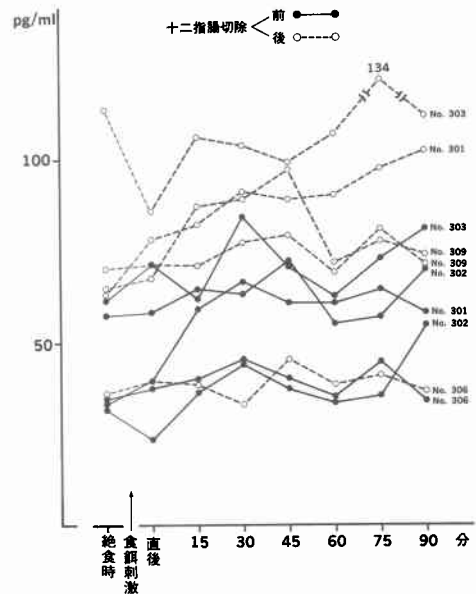
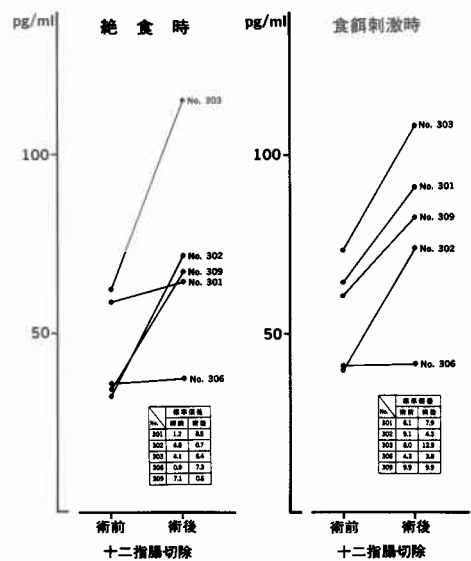


図7 空腸一臍・胆道合群の手術前後の血清 secretin 値



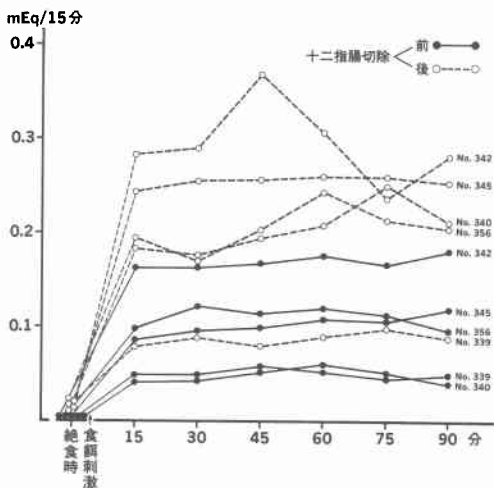
は $35 \pm 7.1$  pg/ml, 切除後はそれぞれ $65 \pm 8.5$ ,  $72 \pm 0.7$ ,  $116 \pm 6.4$ ,  $37 \pm 7.3$ ,  $68 \pm 0.6$  pg/ml となり十二指腸切除前に比べて5頭中3頭 (No. 302, No. 303, No. 309) に明らかな増加 (118%, 84%, 94%), 一頭 (No. 301) は軽度増加 (9%), 残り1頭 (No. 306) はほぼ不変 (3%) であった。5頭全体の平均値でみると十二指腸切除前は $45 \pm 13$  pg/ml, 切除後は $72 \pm 25$  pg/ml となった。しかし検定上からは有意差があるとは言えなかった ( $0.05 < p < 0.1$ )。

食餌刺激後90分までの7回の測定値の1頭ごとの平均血清 secretin 値でみると図7の食餌刺激時にみられるごとくで、十二指腸切除前ではNo. 301は $65 \pm 6.1$ , No. 302は $40 \pm 9.1$ , No. 303は $74 \pm 8.0$ , No. 306は $41 \pm 4.3$ , No. 309は $83 \pm 9.9$  pg/ml, 切除後はそれぞれ $92 \pm 7.9$ ,  $75 \pm 4.3$ ,  $100 \pm 12.9$ ,  $41 \pm 3.8$ ,  $83 \pm 9.9$  pg/ml となり十二指腸切除前に比べ切除後には4頭 (No. 301, No. 302, No. 303, No. 309) に増加 (42%, 88%, 47%, 36%) がみられ残り1頭 (No. 306) は不変であった。5頭全体の平均値でみると切除前が $56 \pm 13.5$  pg/ml, 切除後には $80 \pm 22.5$  pg/ml となり, 切除後には43%の増加がみられ有意差があると判断された ( $p < 0.01$ )。

以上の成績より血清 secretin 値は十二指腸切除前に比べ絶食時では有意差は認められなかったが食餌刺激時には明らかに増加していると考えられた。

B. 十二指腸切除, 回腸一臍・胆总管群  
1. 胃酸分泌

図8 回腸一臍・胆总管群の手術前後の食餌刺激時酸分泌

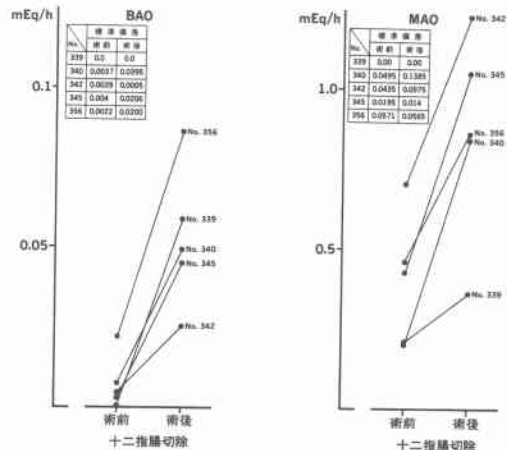


十二指腸切除前後における絶食時から食餌刺激後15分間隔で測定した90分間の酸分泌の測定値を図8に示した。これらの測定値のうち絶食時酸分泌 (BAO) を十二指腸切除前後で比較すると図9のBAOに示すごとく、十二指腸切除前ではNo. 339は $0.0001 \pm 0$ , No. 340は $0.0073 \pm 0.0037$ , No. 342は $0.0043 \pm 0.0039$ , No. 345は $0.0220 \pm 0.0040$ , No. 356は $0.0030 \pm 0.0022$  mEq/h., 切除後はそれぞれ $0.0590 \pm 0$ ,  $0.0495 \pm 0.0395$ ,  $0.0255 \pm 0.0005$ ,  $0.0860 \pm 0.0206$ ,  $0.0450 \pm 0.0200$  mEq/h. となり十二指腸切除前に比べ切除後にはそれぞれ5.90, 13.4, 5.8, 3.9, 15.0倍と全頭に増加が認められた。5頭の平均値でみても切除前は $0.0066 \pm 0.0088$  mEq/h., 切除後は $0.0530 \pm 0.0211$  mEq/h. となり7.2倍の増加がみられ有意差が確かめられた ( $p < 0.01$ )。

つぎに食餌刺激後酸分泌 (MAO) をみると図9のMAOにみられるごとく十二指腸切除前にはNo. 339は $0.2070 \pm 0$ , No. 340は $0.2052 \pm 0.0495$ , No. 342は $0.7071 \pm 0.0453$ , No. 345は $0.4630 \pm 0.0195$ , No. 356は $0.4292 \pm 0.0571$  mEq/h., 切除後はそれぞれ $0.3610 \pm 0$ ,  $0.8421 \pm 0.1385$ ,  $1.2230 \pm 0.0975$ ,  $0.8583 \pm 0.140$ ,  $1.0552 \pm 0.565$  mEq/h. となり切除前に比べ切除後はそれぞれ1.7, 4.2, 1.7, 1.9, 2.5倍と全頭に増加が認められた。5頭の平均値をみると十二指腸切除前は $0.4015 \pm 0.2093$  mEq/h., 切除後には $0.8676 \pm 0.3235$  mEq/h. となり切除前の2.2倍の増加を示し有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。

以上のことより十二指腸切除後には絶食時, 食餌刺激時の何れの場合でも切除前に比べて明らかな酸分泌

図9 回腸一臍・胆总管群の手術前後の酸分泌



の増加がみられた。また回腸一臍・胆叢合群の成績を空腸一臍・胆叢合群の成績と比較すると両群ともに増加がみられるが、絶食時酸分泌では回腸一臍・胆叢合群の方が、食餌刺激時酸分泌では空腸一臍・胆叢合群の方がより高い増加率を示した。

2. 血清 gastrin

十二指腸切除前後における絶食時から食餌刺激後15分間隔で測定した90分までの測定値を図10に示した。これらの測定値のうち絶食時血清 gastrin 値を十二指

図10 回腸一臍・胆叢合群の手術前後の食餌刺激時血清 gastrin 値

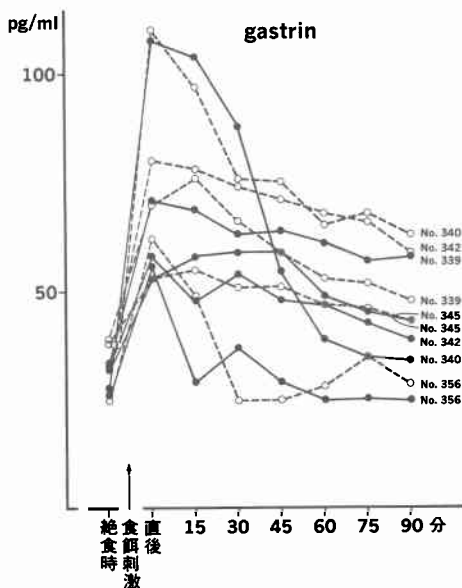
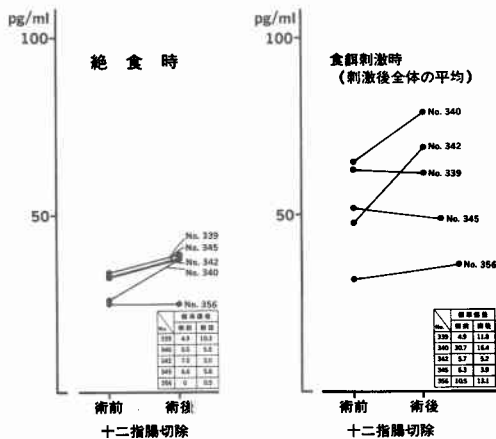


図11 回腸一臍・胆叢合群の手術前後の血清 gastrin 値

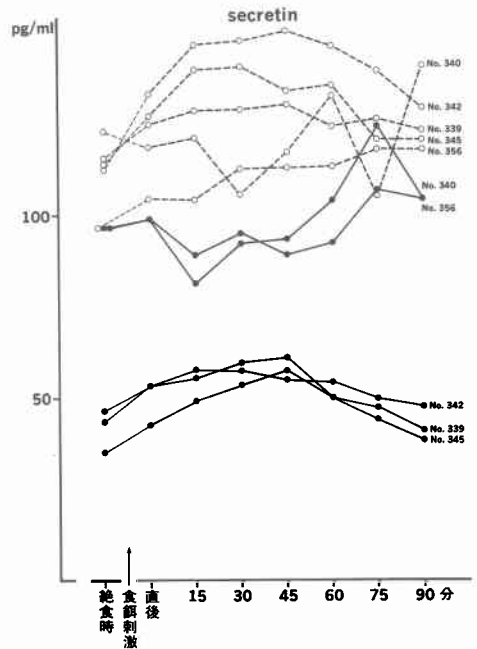


腸切除前後で比較すると図11の絶食時にみられるごとく十二指腸切除前では No. 339は34±4.9, No. 340は26±0.5, No. 342は33±7.0, No. 345は33±6.6, No. 356は25±0pg/ml, 切除後はそれぞれ39±10.3, 38±5.5, 38±2.0, 38±5.8, 25±0.5pg/ml となり, 切除前に比べ切除後は4頭 (No. 339, No. 340, No. 342, No. 345)に増加(15%, 46%, 15%, 15%), 1頭 (No. 356)は不変(0%)であった。5頭の平均値をみると十二指腸切除前が30.2±3.9pg/ml, 切除後は35.6±5.3pg/ml となり, 切除後に増加傾向が認められた(p<0.05)。

食餌刺激後90分までの7回の測定値の1頭ごとの平均血清 gastrin 値をみると図11の食餌刺激時に示すごとく十二指腸切除前が No. 339は63±4.9, No.340は65±30.7, No. 342は48±5.7, No. 345は52±6.3, No. 356は32±10.5pg/ml, 切除後はそれぞれ62±11.8, 79±16.4, 69±5.2, 49±3.9, 36±13.1pg/ml となり3頭 (No. 340, No. 342, No. 356)は増加(22%, 44%, 13%), 1頭 (No. 345)は軽度減少(-6%), 残り1頭 (No. 339)はほぼ不変(-2%)であった。5頭の平均値をみると十二指腸切除前は52±11.9pg/ml, 切除後は59±15.1pg/ml となり有意な差は認められなかった (p>0.1)。

以上の成績より血清 gastrin 値は絶食時には十二指

図12 回腸一臍・胆叢合群の手術前後の食餌刺激時の血清 secretin 値



腸切除後に増加傾向を認め、食餌刺激時では差はみられなかった。

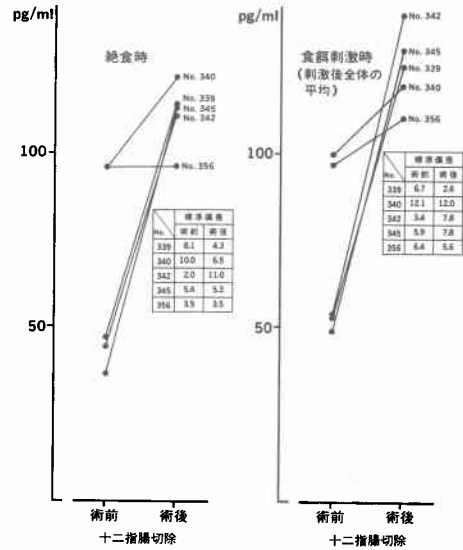
空腸一臍・胆吻合群と回腸一臍・胆吻合群の成績を検討すると絶食時では回腸一臍・胆吻合群で増加傾向がみられているが、食餌刺激時では空腸一臍・胆吻合群で減少傾向がみられているが、しかし両群にみられる増加減少傾向はともに平均で5pg/ml前後の差であり、測定精度から考えると実際的にはほとんど差はないものと思われる。

3. 血清 secretin

十二指腸切除前後における絶食時から食餌刺激後15分間隔で測定した90分までの測定値を図12に示した。これらの測定値のうち絶食時血清 secretin 値を十二指腸切除前後で比較すると図13の絶食時に示すごとく、十二指腸切除前には No. 339は47±8.1, No. 340は96±10.0, No. 342は44±2.0, No. 345は36±5.4, No. 356は96±3.5pg/ml, 切除後はそれぞれ114±4.3, 122±6.5, 111±11.0, 113±5.3, 96±3.5pg/ml となり4頭 (No. 339, No. 340, No. 342, No. 345) には明らかな増加 (143%, 27%, 152%, 214%) がみられ残り1頭 (No. 356) は不変 (0%) であった。5頭の平均では十二指腸切除前が63.8±26.5pg/ml, 切除後は111.2±8.5pg/ml で切除後は切除前の73%の増加がみられ有意差が確かめられた (p<0.01)。

食餌刺激後90分までの7回の測定値の各頭ごとの平均血清 secretin 値をみると図13の食餌刺激時に示すごとくで、十二指腸切除前には No. 339は53±6.7, No. 340は100±12.1, No. 342は54±3.4, No. 345は49±5.9, No. 356は97±6.4pg/ml, 切除後はそれぞれ126±2.6, 120±12.0, 141±7.8, 131±7.8, 110±5.6pg/ml となり5頭全てに増加 (138%, 20%, 161%, 167%, 13%) がみられた。5頭の平均値でみても十二指腸切除前が71±22.8pg/ml, 切除後は126±10.4pg/

図13 回腸一臍・胆吻合群の手術前後の血清 secretin 値



ml となり切除前に比べ切除後は77%の増加がみられ有意差があると判断された (p<0.01)。

以上の成績より血清 secretin 値は絶食時、食餌刺激時ともに十二指腸切除後は切除前に比べ増加することが認められた。この成績を空腸一臍・胆吻合群と比較すると、両群共に絶食時および食餌刺激時に血清 secretin 値の増加をみたが空腸一臍・胆吻合群の空腹時での増加は有意差とは言えなかった (0.05<p<0.1)。

C. 吻合部空腸粘膜の観察

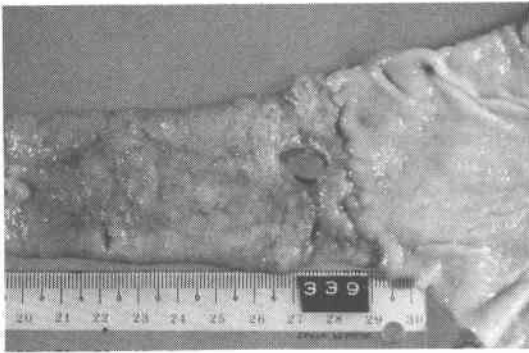
胃空腸吻合部の形態学的変化、特に吻合部空腸側の潰瘍発生の有無を観察した。空腸一臍・胆吻合群では表1のごとく5頭中1頭にのみU1 IIIの線状潰瘍がみとめられ、2頭にはびらんがみられ、残り2頭は正常の粘膜像であった。回腸一臍・胆吻合群では表1のごとく胃空腸吻合部の空腸側に5頭全頭において潰瘍

表1 摘出標本の所見

| 空腸一臍・胆吻合群 |                |        | 回腸一臍・胆吻合群 |                |        |
|-----------|----------------|--------|-----------|----------------|--------|
| No        | 潰瘍の形態, 深達度, 個数 |        | No        | 潰瘍の形態, 深達度, 個数 |        |
| 301       | 線状             | UI 3 3 | 339       | 楕円形            | UI 4 3 |
| 302       |                | びらん    | 340       | 楕円形            | 穿通 4   |
| 303       |                | 正 常    | 342       | 円形             | 穿通 2   |
| 306       |                | びらん    | 345       | 円形             | 穿通 1   |
| 309       |                | 正 常    | 356       | 楕円形            | 穿通 3   |

備考: 深達度は最も大きな潰瘍について示した。

図 14



形成が認められ, 5頭中4頭には図14にみられる様に2cm以上の大きな穿通性の潰瘍がみられた。他の1頭には楕円形のU1 IVの潰瘍がみられ多発していた。また潰瘍の周辺は全体として浮腫性でびらんが多発しているのがいずれの潰瘍例においてもみられた。

以上の成績より空腸一臍・胆吻合群では潰瘍発生は5頭中1頭のみであったが回腸一臍・胆吻合群では5頭全頭に潰瘍発生がみられ, これらの潰瘍は4頭が穿通性の2cm以上の大きなものであった。

#### IV. 考 察

臍頭十二指腸切除術, 臍全摘術後に発生する吻合部潰瘍は出現頻度が高く, 多くは消化管出血として認められる。この吻合部潰瘍は再手術を必要としたり, 重篤な状態にいたることが少なくなく大いに注目を集めている合併症の一つである。諸家の報告をみるとGilsdorfら<sup>7)</sup>は臍頭十二指腸切除術を施行した88症例の検討を行いgastrointestinal bleedingは12例14%にみられ, この内訳としてvagotomyを施行せず50%以下の切除範囲のgastrectomyの症例には47例中9例20%に, vagotomyか50%以上のgastrectomy, もしくはその両者を施行した症例には41例中3例7%に見られ, またgastrointestinal bleedingを来した12症例の死亡率は75%であったと報告している。またMaConnell<sup>8)</sup>は臍全摘術を6例に行い, 生存例3例中2例にmarginal ulcerationがみられたと述べている。この2例にはvagotomyは施行されず50%gastrectomyのみが行われた。彼は潰瘍が頻発する要因の一つにtotal pancreatectomy後の再建術式がulcerogenicであるMann-Williamson procedureに似ていることをあげている。この他にも臍頭十二指腸切除術, 臍全摘術後に頻発するmarginal ulcerに関してはWarm<sup>9)</sup>, Meinke<sup>9)</sup>, Plessis<sup>9)</sup>, Waddel<sup>10)</sup>, Braaschら<sup>11)</sup>多くの人の

達によって報告されている。

一方この原因の究明に対しては推論を述べているものはみられるが実験的にapproachした報告は著者が検索した範囲ではみい出せなかった。

#### 1. 十二指腸切除後の酸分泌, 血清gastrin値, 血清secretin値

本実験における十二指腸切除後の胃酸分泌をみると十二指腸切除により空腸一臍・胆吻合群では絶食時酸分泌が5.7倍, 食餌刺激後の酸分泌が3.6倍と顕著な増加を示し, 回腸一臍・胆吻合群においても絶食時酸分泌で7.2倍, 食餌刺激時の酸分泌では2.2倍と明らかな増加がみられた。Brackney<sup>12)</sup>はイヌについて十二指腸切除前後の酸分泌をHeidenhain pouchにて測定し, 切除後に酸分泌の亢進するのをみている。また関谷ら<sup>13)</sup>はイヌを用いて小腸広範切除を行い, その時の酸分泌と血清gastrin値を測定しているが, 顕著な酸分泌の亢進がみられ血清gastrin値にほとんど変動はみられなかったと報告している。実際に临床上, 小腸広範切除後に胃酸分泌亢進<sup>14)15)</sup>を来し高頻度に潰瘍の発生をみる事が報告されている。

以上の報告より考えて十二指腸の切除や小腸の広範切除により胃酸分泌の亢進を来すことが明らかにされていると思われる。しかしこの胃酸分泌の亢進ないし発生機序に関しては不明確な点が多くみられるので若干の考察を加えてみる。

胃相および腸相における体液性胃液分泌調節については胃相が胃酸分泌の亢進を, 腸相は胃酸分泌の抑制を行うと考えられている。事実, 小腸粘膜からはsecretinをはじめとしてGIP, VIPなど胃酸分泌の抑制を共通の特徴とする一連の消化管ホルモンが分泌されており, これらの消化管ホルモンの障害が二次的に胃酸分泌の亢進と結びつく可能性が考えられる。したがって十二指腸切除, 小腸広範切除により小腸粘膜において産生される各種の胃酸分泌抑制ホルモンの分泌が除去されるために相対的に胃相が優性となり胃酸分泌が亢進するものと考えられる。この様に腸相は胃酸分泌抑制の面から胃液分泌調節に大きな役割を演じており, また前述した一連の胃酸分泌抑制ホルモンの大多数が十二指腸に密集していることを考えると腸相における十二指腸の占める意味は大きいと考えられる。

つぎに本実験における十二指腸切除後の血清gastrin値と血清secretin値をみると, 血清gastrin値は十二指腸切除前後で絶食時および食餌刺激時の何れの場合でも, また空腸一臍・胆吻合群および回腸一臍・



胆吻合群の何れにおいても明らかな増減をみなかった。したがって胃酸分泌の亢進は血清 gastrin によるものでないことは明らかである。

一方本実験の血清 secretin 値をみると空腸一臍・胆吻合群は絶食時での増加は有意差があるとは言えなかったが食餌刺激時の増加は明らかで有意差が認められた。また回腸一臍・胆吻合群では絶食時、食餌刺激時共に有意な上昇が認められている。

secretin 分泌細胞は十二指腸に最も多く認められ、空腸上部にも存在するが空腸下部にいくにしたがって少なくなると報告<sup>12)</sup>されている。この報告に立脚すると臍頭十二指腸切除術、臍全摘術を施行した場合には secretin 分泌細胞が最も多く存在する十二指腸および空腸上部が除去されることになり血清 secretin 値は当然減少すると思われる。しかし本実験では血清 secretin 値は逆に上昇するのが観察された。

Hanssen<sup>13)</sup>はヒトの臍頭十二指腸切除術、臍全摘術後の空腸に acid infusion し血清 secretin 値の増加を来すことから残存空腸にも酸に反応する secretin 分泌細胞が存在すると報告しており、また Tasse<sup>17)</sup>は十二指腸を空置した Mann-Williamson procedure においても血清 secretin は術後約2.5倍の増加がみられたと報告している。この様に十二指腸を切除したり、また十二指腸を空置した場合には血清 secretin 値の増加を来すことが十分に考えられる。本実験において十二指腸切除後にみられた血清 secretin 値の上昇は残存した空腸における secretin 分泌細胞が亢進した胃酸分泌の刺激に反応して secretin を分泌したものと推察されよう。

つぎに問題となることは明らかな血清 secretin 値の上昇が認められるにもかかわらず酸分泌は顕著な増加を示すことである。これに対しては secretin の直接壁細胞に働いて酸分泌を抑制する能力は gastrin 刺激下での酸分泌亢進に対しては相当な抑制効果を示す<sup>18)~20)</sup>が、gastrin 刺激以外の酸分泌亢進に対しては抑制効果は小さいという井原<sup>21)</sup>の報告がみられる。したがって本実験における胃酸分泌の亢進は secretin により余り抑制されず、また gastrin に関係しない性質のものと思われる。

以上、本実験から十二指腸切除後には胃酸分泌が亢進し、血清 gastrin 値には増減をみないが、血清 secretin 値は増加することが明らかなとなり、吻合部潰瘍の発生には胃酸分泌の亢進が大きな原因的役割を演じていると考えられた。

## 2. 吻合部潰瘍の発生からみた空腸一臍・胆吻合群と回腸一臍・胆吻合群の比較

摘出標本について吻合部潰瘍を観察すると空腸一臍・胆吻合群では5頭中1頭だけに吻合部空腸に潰瘍がみられ、2頭にはびらんが、残り2頭は正常範囲であった。これに対し回腸一臍・胆吻合群では5頭全頭に潰瘍の発生がみられ、潰瘍自体もほとんどが2cm以上の大きな潰瘍で4頭に穿通しているのがみられた。すなわち吻合部潰瘍は明らかに空腸一臍・胆吻合群よりも回腸一臍・胆吻合群に多発した。

この吻合部潰瘍発生の相違についてまず酸分泌を検討すると、両群共に顕著な増加がみられているが、絶食時酸分泌では回腸一臍・胆吻合群により高い増加率が、また食餌刺激時酸分泌では空腸一臍・胆吻合群の方がより高い増加を示した。その理由としては回腸一臍・胆吻合群の場合、消化酵素が下部消化管(回腸末端)に回避されているので消化吸収が正常に行われず、結果として著明な体重減少がみられる様になる。このことが強いストレスとなり、絶食時酸分泌において空腸一臍・胆吻合群よりやや酸分泌の亢進する結果をもたらしていると推察される。一方、食餌刺激により分泌された胃酸が空腸一臍・胆吻合群では、胃空腸吻合部を通過し空腸内に到達すると、空腸に存在した secretin 分泌細胞より secretin が分泌され、その結果重炭酸塩が分泌され、この重炭酸塩により空腸に達した胃酸が中和される。しかしながら回腸一臍・胆吻合群の場合、重炭酸塩により中和されることがないので食餌刺激後は上部空腸が常に胃酸に接している状態が続くことになる。この胃酸の刺激により secretin の分泌亢進を招来し、この結果若干ではあるが酸分泌の亢進を抑制したものと解釈できる。これらのことから食餌刺激後の酸分泌では空腸一臍・胆吻合群の方がより高い増加率を示したと考えられる。

この様に両群間に酸分泌亢進の程度の差は見られたが、胃酸分泌亢進という点では両群とも類似しており、胃酸分泌の亢進が吻合部潰瘍の発生の原因になるという意味では両群間に大きな違いはないものと思われる。

血清 gastrin 値は胃切除術が行われず、幽門前庭部が温存されたにも拘わらず両群において明らかに増減はみられず、また両群間にほとんど相違がみられなかった。これに対し血清 secretin 値では回腸一臍・胆吻合群の方が空腸一臍・胆吻合群に比べ絶食時ではより大きい増加の傾向 ( $p < 0.05$ ) を、食餌刺激時では明

らかにより大きい増加 ( $p < 0.01$ ) が認められた。この両群における違いを考察してみると、血清 secretin は胃酸が空腸内に到達し、secretin 分泌細胞により血中に放出されることに起因するが、この secretin により target organ である膵より重炭酸塩が外分泌される。回腸一膵・胆吻合群ではこの重炭酸塩が回腸末端に回避されているため、空腸に到達してきた胃酸を中和することができずに常に酸に刺激されている状態になる。このため、secretin 分泌細胞より secretin が常に分泌され、その結果として空腸一膵・胆吻合群より secretin が有意に上昇したと考えられる。しかし、この血清 secretin 値の上昇は前述した様に胃酸分泌の強い抑制にまで及ばなかったことから血清 secretin 値の上昇は吻合部潰瘍の発生に対し影響は少ないものと考えられる。

以上、吻合部潰瘍の発生因子という観点から胃酸の分泌、血清 gastrin 値、血清 secretin 値について両群間の違いを追究したが本質的な違いを見出すことが出来なかった。このことから本質的な相違としては回腸一膵・胆吻合群では空腸に到達した胃酸が膵液、胆汁により中和されない状態が長く続くが、空腸一膵・胆吻合群では中和が適確に行われるという事があげられる。この事に関しては Banks<sup>22)</sup>、阿部ら<sup>23)</sup>は膵外分泌液である重炭酸塩は胃酸を十分に中和しえる能力を保持していることを指摘している。また元来、消化管は肛門側に近くなるにしたがって酸に対する防御機能が弱くなるので膵頭十二指腸切除術、膵全摘術における再建術式では胃と吻合する空腸はできるだけ口側よりの空腸を利用することが吻合部潰瘍の発生防止につながる可言である。

以上のことから、膵液、胆汁による腸管内の酸の中和は吻合部潰瘍の発生防止上重要な意義をもつものと思われる。

Grant<sup>4)</sup>は Whipple procedure において推論ではあるが潰瘍の多発する理由として、①膵、胆管と吻合する intestinal loop が長いこと、膵液、胆汁による胃酸分泌の中和が効率的に行われていないこと、②不十分な範囲の胃切除、③膵管の術後の狭窄による膵液の不足で酸に対する中和が十分にできないこと、④消化管ホルモンである Gastric Inhibitory Polypeptide が酸分泌を抑制すると考えられているが、この術式のためにその balance が崩れ潰瘍の発生しやすい状態になる、⑤ホルモンや粘膜、その他のまだ未知の分野による影響、の5つを示している。

临床上、膵頭十二指腸切除術、膵全摘術が施行される場合には必ず胃切除術や迷切術が付加されており、この場合 Waddel ら<sup>10)</sup>の報告にみられる様に酸分泌は術前に比較して明らかに減少している。これに対し著者の実験では十二指腸切除を行い whole stomach を温存、迷切術も付加していないので酸分泌は著しい亢進がみられている。したがって臨床でみられる吻合部潰瘍と本実験の吻合部潰瘍の発生を全く同じものとすることはできないであろう。が臨床例においても術後の刺激酸分泌の比較的高い症例に marginal ulcer がみられることが報告されており、吻合部潰瘍の発生に酸分泌が関与していることは十分に考えられる。

もう一つの理由として膵液、胆汁による酸分泌の中和の問題があげられる。本実験の成績では空腸一膵・胆吻合群は1頭だけに潰瘍発生がみられたが、これに対して回腸一膵・胆吻合群では5頭全頭に潰瘍発生がみられている。食餌刺激時酸分泌ではむしろ空腸一膵・胆吻合群の方がより大きな増加率を示していることより考えて、この中和作用のもつ意義は非常に大きいといえるであろう。したがって膵頭十二指腸切除術や膵全摘術後の再建術式として膵液、胆汁の流入が胃空腸吻合部より離れる Roux-Y 吻合などを採用することは吻合部潰瘍の発生上不利な条件となることが推察される。

現在膵頭十二指腸切除術に対して Whipple 法、Child 法、Cattel 法の3つの術式やその変法が実際に施行されており、膵全摘術後の再建もそれと類似した術式が行われているが、最近では膵液、胆汁が胃空腸吻合部に分泌され胃酸を中和する様に Billroth I 法の形式で総胆管と膵を吻合する術式も試みられており、今後こういった術式が発展することが切望されよう。

## V. 結 語

膵頭十二指腸切除術、膵全摘術後に吻合部に発生する潰瘍の原因を解明する目的でイヌに Heidenhain pouch を作成し、十二指腸切除を施行、酸分泌、血清 gastrin 値、血清 secretin 値を術前後で測定し、その変動を追究した。

更に膵液、胆汁による中和作用の潰瘍発生に対する抑制効果を検討するために十二指腸切除後、空腸一膵・胆吻合群と回腸一膵・胆吻合群を作成、比較検討を行い以下に示す様な興味ある所見を得た。

1. 胃酸分泌は十二指腸切除により空腸一膵・胆吻合群では絶食時が5.7倍、食餌刺激時で3.6倍、また回腸一膵・胆吻合群では絶食時7.2倍、食餌刺激時で2.2倍

と共に顕著な増加が認められた。

2. 血清 gastrin 値は空腸一臍・胆吻合群では食餌刺激時で減少傾向が、回腸一臍・胆吻合群では絶食時に増加傾向がみられたが、共に平均で5 pg/ml前後のわずかな差で測定精度から考えて実際的な意味はないと思われた。

3. 血清 secretin 値は空腸一臍・胆吻合群では絶食時の増加は有意差とは言えなかったが食餌刺激時には有意な増加をみた。また回腸一臍・胆吻合群では絶食時、食餌刺激時共に有意な増加が認められた。両群を比較すると回腸一臍・胆吻合群の方が増加が大であった。

4. 空腸一臍・胆吻合群では潰瘍が1頭にみられただけであったが回腸一臍・胆吻合群では5頭全頭に潰瘍が認められた。

以上のことより吻合部潰瘍発生には高酸と胆汁、胆汁による中和が関係していることが明らかになった。したがって臍頭十二指腸切除術、臍全摘術を行う場合には吻合部に発生する潰瘍を防止するための再建術式として、酸分泌を抑制する胃切除術か迷切あるいは併用などを選択し、更に胆汁、胆汁による中和が適確に行われるBI法を選ぶことなどの配慮が望ましいと考えられた。

稿を終えるにあたり、ご指導ならびにご校閲を賜った白鳥常男教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、研究にご協力いただいた教室各位に深く感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) Friedman MHF, Thomas JE: The assay and distribution of secretin. *J Lab Clin Med* 35: 366-372, 1950
- 2) Polak JM, Bloom S, Coulling I et al: Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. *Gut* 12: 605-610, 1971
- 3) Scott HW Jr, Richard HD, Telfair P et al: The role of vagotomy in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 191: 688-696, 1980
- 4) Grant CS, Heerden JA: Anastomotic ulceration following subtotal and total pancreatectomy. *Ann Surg* 190: 1-5, 1979
- 5) McConnell DB, Sasaki TM, Garnjobst W et al: Experience with total pancreatectomy. *Am J Surg* 139: 646-649, 1980
- 6) Warren KW, Poulantzas JK, Kune GA et al: Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 164: 830-834, 1966
- 7) Meinke WB, Twomey PL, Guernsey JM et al: Gastrointestinal bleeding after operation for pancreatic cancer. *Am J Surg* 146: 57-60, 1983

- 8) Gilsdorf RB, Spanos DP: Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 177: 332-337, 1977
- 9) du plessis DJ, Miemy CJ: Stomal ulceration complicating the "triple anastomosis: Operation for carcinoma of the head of the pancreas. *S Afr J Surg* 10: 125-127, 1972
- 10) Waddell WR, Loughry RW: Gastric acid secretion after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg* 96: 574-585, 1968
- 11) Braasch JW, Vito L, Nugent FW: Total pancreatectomy for end-stage chronic pancreatitis. *Ann Surg* 188: 317-322, 1978
- 12) Brackney EL, Thal AP, Wangenstein OH: Role of duodenum in the control of gastric secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* 88: 302-306, 1955
- 13) 関谷勝行, 中川昭一, 嶋田安秀ほか: 小腸広範切除後の胃酸過分泌に関する実験的研究. *手術* 28: 517-522, 1974
- 14) Osborne MP, Frederick PL, Sizer TS et al: Mechanism of gastric hypersecretion following Massive intestinal resection clinical and experimental observations. *Ann Surg* 164: 622-634, 1966
- 15) Straus E, Gerson CD, Yalow RS: Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology* 66: 175-180, 1974
- 16) Hanssen LE, Karesen R, Aune S: Immunoreactive secretin release in patients after duodenectomy and partial or total pancreatectomy. *Scand J Gastroenterol* 14: 997-1000, 1979
- 17) Tasse DP, Kolts BE, Barefoot SW et al: Serum gastrin and secretin levels after the exalto-Mann-Williamson procedure. *Gastroenterology* 68: 950, 1975
- 18) Berstad A, Petersen H: Dose-response relationship of the effect of secretin on acid and pepsin secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 5: 647-654, 1970
- 19) Johuson LR, Grossman MI: Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin. *Am J Physiol* 217: 1401-1404, 1969
- 20) Nasca S, Mignon M, Gramatica L et al: Secretin effect on gastrin, gastric secretion in dogs with chronic antral stimulation. *Am J Physiol* 228: 1775-1781, 1975
- 21) 井原悠紀夫, 朝隈貞雄, 谷 昌尚ほか: 十二抗腸内酸性化による胃分泌抑制機構について一脊損犬における実験的検討一. *胃分泌研究会誌* 12: 87-90, 1980
- 22) Banks PA, Dyek WP, Dreiling DA et al: Secretory capacity of stomach and pancreas in man. *Gastroenterology* 53: 575-578, 1967
- 23) 阿部道夫: 胃臍相関の臨床. *医のあゆみ* 105: 917-928, 1978