

各種胃手術後の胆のう収縮能

—乾燥卵黄製剤経口投与による超音波映像下での観察—

兵庫医科大学第2外科

高橋 徳 横山 英二 楠原 清史 神頭 勝
琴浦 義尚 山村 武平 石川 羊男 宇都宮讓二

ULTRASOUND MEASUREMENT OF CONTRACTILE MOTILITY OF THE GALLBLADDER AFTER VARIOUS GASTRIC SURGERY

Toku TAKAHASHI, Eiji YOKOYAMA, Kiyoshi KUSUHARA,
Masaru KANTOH, Yoshinao KOTOURA, Takehira YAMAMURA,
Yoshio ISHIKAWA and Joji UTSUNOMIYA
Second Dept. of Surgery, Hyogo College of Medicine

過去1カ月以内に、胃切除術を施行された患者44名（良性疾患13名、悪性疾患31名）を対象に、乾燥卵黄製剤（ダイアン）経口投与後の胆のう収縮運動を超音波映像下に観察した。胆のうの最大収縮率は健常者（10名）に比べ、悪性疾患で有意に低下し、特に Billroth II法による再建術を受けた群で、収縮不全が顕著であった（ $p < 0.01$ ）。naloxone（0.4mg）の筋肉投与は胃癌手術後の収縮不全を有意に改善した（ $p < 0.01$ ）。以上の事実より、ダイアン投与後の胆のう収縮機能に関して、リンパ節郭清による神経の切離と、再建術式による食物の十二指腸通過の有無が重要であり、内因性 opioid の過剰や cholecystokinin（CCK）放出の低下が関与する可能性が示唆された。

索引用語：胃切除術胆石症、胆のう収縮運動

はじめに

著者らは、胃切除後に高頻度で発生する胆のう炎や胆のう内結石などの胆のう疾患の原因を収縮運動の面から検討し、胃癌手術1カ月後ではその収縮機能が術前に比べ、著しく低下している事実を、以前に報告した¹⁾。この胃癌手術後の胆のう収縮不全には、胃切除、再建術式、リンパ節郭清に伴う神経の切離などの種々の原因が考えられ、今回、著者らは神経切離の影響を除外する目的で、リンパ節郭清を施行しない胃の良性疾患にも、検査の対象を広げ、ダイアン投与後の収縮機能を検討した。そして、胃切除、神経切離、再建術式などの胆のう収縮運動におよぼす影響を考察した。

I. 対象および方法

過去1カ月以内に当科で、切除術を施行された患者44名を対象とした。その内訳は表1に示したごとく、

<1985年9月11日受理> 別刷請求先：高橋 徳
〒663 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第2外科

表1 対象

	例数	平均年齢
健常人 (HC)	10	49
右半結腸切除 (RH)	5	59
良性疾患		
Billroth I (BI)	8	48
Billroth II (BII)	5	65
悪性疾患		
Billroth I (BI)	10	68
Billroth II (BII)	8	65
ρ +double tract (DT)	13	58

良性疾患で広範囲胃切除術を受け、Billroth I法(以下 BI と略す)による再建を施行された患者が8名、Billroth II法(以下 BII と略す)によるものが5名であり、十二指腸潰瘍穿孔症例は含まれていない。悪性疾患患者はすべてR₃のリンパ節郭清が施行されており、BIによる胃亜全摘群10名、BIIによる胃亜全摘群8名、 ρ +double tract法(以下 DT と略す)再建による胃全

摘群13名である。肝胆道系に異常を認めない健常者10名(以下HCと略す)と、手術侵襲や術後の絶食の影響を検討する目的で、結腸癌で右半結腸切除術(以下RHと略す)を施行された患者5名を対照として、胃切除患者と比較検討した。検査は各種手術後3~4週間経過した時点で、一夜絶食後に行った。既報のごとく¹⁾、リンア式電子超音波診断装置(以下USと略す; 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(ダイアン顆粒:丸石製薬)13gを水40mlにて溶解後経口投与し10分ごとに60分後まで胆のう面積を算出した。

悪性疾患術後では、良性疾患術後に比べ再建術式のいかなるを問わず、収縮能が著明に低下していたのでその原因を検討する目的で胃癌手術患者13名(亜全摘;BI 4名, BII 4名, 全摘;DT 5名)に、opioid族の拮抗物質であるnaloxone(三共製薬)を前投与して、ダイアン投与による胆のう収縮機能を検討した。naloxone(0.4mg)はダイアン単独投与による胆のう収縮能を観察した1~2日後、同一症例にダイアン投与20分前に筋肉内投与した。

II. 結 果

1. 各種手術後の空腹時胆のう面積とダイアン投与後の最大収縮率

空腹時胆のう面積は、良性疾患、悪性疾患を問わず、BII群で他の群に比べ、有意に拡張していた。DT群は他の群に比べ、空腹時胆のう面積がやや拡張する傾向にあったが、有意の差ではなかった(表2)。ダイアン投与後の最大収縮率は、投与後30~40分で得られ、この発現時間は名群間で差がなかった。良性疾患術後には、この収縮率は、BI群, BII群でともに低下する傾向にあったが有意の差ではなかった。しかし、悪性疾患術後では、BI群, BII群, DT群といずれの群でも有意に低下しており、特にBII群で著明であった。右結腸半切除後に、胆のう周囲の癒着が惹起される可能性が考えられるが、空腹時胆のう面積も、ダイアンに対する反応のいずれも、健常者と同程度であった(表3)。

2. ダイアン投与後の胆のうの収縮能におよぼすnaloxoneの効果

健常人(7名)に対してはnaloxoneはダイアン投与後の最大収縮率に有意の影響をおよぼさなかった(図1 a)。胃癌手術1カ月後の患者においては、ダイアン投与後の収縮反応は著明に抑制されており、なかでも

表2 各種手術後の空腹時胆のう面積の比較

	空腹時胆のう面積 (cm ²)
健常人 (HC)	13.0±1.0
右半結腸切除 (RH)	11.8±0.3
良性疾患	
Billroth I (BI)	13.1±1.3
Billroth II (BII)	22.6±3.0
悪性疾患	
Billroth I (BI)	13.3±1.6
Billroth II (BII)	20.6±1.3
ρ+double tract (DT)	14.4±1.4

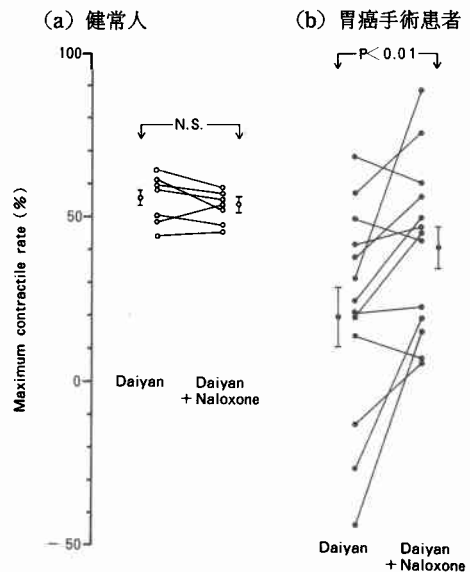
(mean±SE, *p<0.05, **p<0.01)

表3 各種手術後の胆のう最大収縮率の比較

	最大収縮率 (%)
健常人 (HC)	43.7±4.7
右半結腸切除 (RH)	40.2±4.6
良性疾患	
Billroth I (BI)	31.2±5.6
Billroth II (BII)	37.1±11.5
悪性疾患	
Billroth I (BI)	21.7±5.5
Billroth II (BII)	9.6±3.0
ρ+double tract (DT)	24.3±6.5

(mean±SE, *p<0.05, **p<0.01)

図1 胆のうの最大収縮率におよぼすnaloxone(0.4mg)の効果。



13例中、3例には収縮がみられず、弛緩反応が観察された。naloxone (0.4mg) はこれらの患者の空腹時胆のう面積には有意の影響をおよぼさなかったが、ダイヤンによる収縮反応を著明に改善させ、ダイヤン単独投与では、弛緩反応の認められた3例も、収縮反応を示すようになった(図1 b)。

IV. 考 察

胆のう収縮運動の担い手としては、従来より卵黄や脂肪の刺激に反応して十二指腸や上位空腸粘膜から放出される cholecystinin (CCK) が第1に考えられてきた。事実、Triglyceride の十二指腸内投与による胆のうの収縮反応と、血中 CCK 分泌動態には明瞭な正の相関が示されている²⁾。しかし、最近 Mogadam らは³⁾、健常人においてみられる胆のう収縮反応が、高脂肪食投与と、低脂肪食投与との間で差がみられないことより gastro-cholecytic reflex の存在を推定している。また、Levin らは、同じ内容の食事を経口的に投与した場合と、十二指腸内に直接投与した場合とでは経口投与のほうが、有意に胆のう収縮が良好なことを報告し、preduodenal mechanism の存在の可能性を提示している。これらの事実は、胆のう収縮の機序に関して、CCK 以外の因子の関与を示唆するものであり、興味深い結果と考える。近年、ガストリン放出作用を有する bombesin や gastrin releasing peptide (GRP) が胆のう平滑筋に対して収縮作用を持っていることが報告されており⁴⁾、既述の gastro-cholecytic reflex や preduodenal mechanism の mediator として働いている可能性も否定できない。事実、神経切離を伴わない良性疾患の術後においても、胆のうの収縮がやや低下する傾向にあり、胃前庭部からの既知の、または未知の胆のう収縮刺激因子が放出されている可能性も推定される。

胃癌手術時には、全摘時は言うにおよばず、亜全摘時でも、リンパ節郭清により、迷走神経枝や交感神経枝の切離が施行されているが、これらの手術後には、胆のう収縮能は再建術式のいかなるを問わず、著明に低下していた。健常人において、bethanechol の筋肉内投与や sham feeding においても、胆のうの収縮が認められ、vagal tone の関与も示唆されている⁵⁾。ダイヤン経口投与後の胆のう収縮反応の中で、この vagal tone がどの程度の比重を占めているかは不明であるが、胃癌手術後の胆のう収縮不全の1原因として、迷走神経切離(迷切)の影響は十分に推察しうる。しかし、Friedl ら⁶⁾は、イヌの全幹迷切3週後には、オレイ

ン酸の十二指腸内投与でも、胆のう収縮圧の著明な低下がみられることを指摘しており、迷切後の胆のう機能不全には、既述の vagal tone の関与しない機序も考えられる。迷切自体は CCK の遊離には影響をおよぼさないとされており⁶⁾、それでは迷切後には CCK に対する感受性が低下するのであろうか。胃癌手術後の胆のう収縮不全が、この迷走神経切離によるものか、交感神経切離によるものか、またはその両方によるものであるのかは不明であるが、リンパ節郭清に伴うこれら神経の切離がダイヤン負荷後の収縮反応を低下させている大きな原因の1つと思われる。著者らが今回初めて見出した、健常人には有意の影響をおよぼさない用量の naloxone が胃癌手術患者の胆のう収縮能を著明に改善させたという事実は、胃癌手術後には、(恐らく神経切離によって)内因性 opioid の過剰状態が惹起されている可能性を強く示唆するものである。opioid 族は、従来より薬理学的に、モルモット腸管の壁内神経の電気刺激による収縮反応を用量依存性に抑制することが知られているが⁷⁾、この作用は神経の電気刺激によるアセチルコリンの遊離抑制に基くものと考えられている⁷⁾。また、最近 Worobetz らは⁸⁾CCK による胆のう収縮運動を超音波映像下に検討し、morphine や enkephalin の analogue である FK33-824 が CCK の作用に拮抗し、これらの opioid の前投与下では CCK は逆に胆のうを弛緩させるという興味深い事実を報告している。私共が naloxone の効果を検討した胃癌症例13例中、3例にダイヤン投与後、胆のう面積の拡張がみられ、この反応が naloxone 前投与で拮抗された事実は、ダイヤンにより放出された CCK が過剰な opioid のために、その作用が妨げられた結果とも考えられる。それでは、何故胆のうのうちにおいて、opioid 族が CCK の作用に拮抗し、その作用を逆転させるのであろうか、その機序について考える際、胆のうにおける CCK の作用点についての再検討が必要と思われる。モルモット⁹⁾やウサギ¹⁰⁾の筋条片を用いた in vitro の実験系により CCK は胆のう平滑筋に直接作用すると考えられているが、一方、ネコや¹¹⁾イヌ¹²⁾を用いた in vivo の実験系では、この直接作用に加えてコリン作動性神経を介する間接作用も提示されており、一定の見解が得られていないのが現状である。著者らは¹³⁾CCK の作用をヒト胆のうを用いて in vivo と in vitro の両面から検討し、CCK の作用点は in vivo と in vitro では大いに異なり、生体内にあっては、その作用はコリン作動性神経を介する間接作用が主体であろうと考え

ている。またモルモットの *in vitro* の実験系においても、微量ながら CCK が壁内神経叢中のコリン作動性神経に働いて、アセチルコリン放出を促すという現象を見出している¹⁴⁾¹⁵⁾。一方、opioid 族は、その存在が哺乳動物の消化管壁内神経叢中に見出されることより、neurotransmitter ないしは neuromodulator として機能している可能性が提示されている¹⁶⁾が、その主要な作用の1つに presynaptic な機構で、アセチルコリン⁷⁾や substance P¹⁷⁾などの neurotransmitter の放出を抑制する作用が挙げられている。胃癌手術後、神経切離により中枢から胆のうへの神経支配が隔絶された状態では、壁内神経叢内部で種々多様な解剖学的、機能的な変化が生じる可能性が十分想像されるが、何らかの機序で過剰となった opioid 系の(神経)因子が CCK で惹起されるアセチルコリンの放出¹⁴⁾¹⁵⁾を抑制している可能性は考えられないであろうか?

著者らは、従来より、胃切除後の胆のう収縮機能検査に際し、ダイヤンの経口負荷のみならずセルレインの筋肉内注射による方法も検討している。ダイヤンによる収縮反応が不良な症例では、セルレイン筋注による収縮も同様に不良であり、胆のうの CCK に対する感受性の低下を示唆する結果と考えられる。しかし、この場合もやはり naloxone の前投与で著明な改善効果が得られており、この CCK の感受性の低下の1つに相対的または絶対的な opioid の過剰状態が考えられる。

胃癌手術後の BII 群では BI 群や DT 群に比べ、有意に収縮率が低下していたが、この原因はすでに報告したように¹⁾、食物が十二指腸をバイパスすることによる CCK 放出の減少によるものと考えられる。Hopman ら¹⁸⁾は、胃切除後の患者で、脂肪負荷後の血中 CCK レベルを測定し、BI 群と BII 群との間に差を認めていない。しかし、胃癌手術後1カ月以内の BII 群にみられた著明な胆のうの収縮不全状態は、術後6カ月以上経過すると著しく改善される傾向が観察され、CCK 放出に際し、上位空腸が徐々に十二指腸に肩代わりするためとも考えられ、検査する術後の時期によって血中の CCK レベルが異なることは容易に想像しうる。

一方、空腹時の胆のう面積は良性疾患、悪性疾患を問わず BII 群で著明に拡張していた。すでに報告したように¹⁾、術後1カ月での空腹時の胆のう tonus の維持に関しては神経切離の影響は少なく食物の十二指腸通過の有無が重要と考える。この点に関しては、胆の

うに対する収縮因子もさることながら、拡張因子に対する検討が必要と思われる。術前正常大であった胆のうが、術後には著明に拡張するという事実は、単に収縮因子の減少または欠如のみでは説明し難く、何か積極的に胆のうを拡張される因子が術後に過剰となっている可能性を示唆するものである。この点に関して、somatostatin¹⁹⁾、pancreatic polypeptide²⁰⁾、vasoactive intestinal polypeptide²¹⁾、anti-CCK factor²²⁾などに対する検討も肝要であり、食物の十二指腸の通過がこれらの物質の遊離を抑制している可能性も否定できない。

本論文の要旨は、第24回日本消化器外科学会総会(1984年、京都市)、第25回日本消化器外科学会総会(1985年、横浜市)、第26回日本消化器外科学会総会(1985年、札幌市)、第8回世界消化器外科学会議(1984年、アムステルダム)において発表した。

文 献

- 1) 高橋 徳, 石川羊男, 山村武平ほか: 胃亜全摘術後の胆のう収縮能—超音波映像下での検討—. 日消外会誌 17: 2006—2011, 1984
- 2) 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
- 3) Mogadam M, Albarelli J, Ahmed SW et al: Gallbladder dynamics in response to various meals: Is dietary fat restriction necessary in the management of gallstones? *Am J Gastroenterol* 79: 745—747, 1984
- 4) Corraziari E, Harib F, Fave GFD et al: Gastrointestinal and gallbladder motor effects of bombesin in man. *Master Med Pol* 2: 139—143, 1977
- 5) 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
- 6) Clement JG: Investigations into the mechanism of morphine and ethanol inhibition in the guinea pig ileum longitudinal muscle strip. *Can J Physiol Pharmacol* 58: 265—270, 1980
- 7) Waterfield AA, Smokcum RWJ, Hughes J et al: In vitro pharmacology of the opioid peptides, enkephalins and enorphines. *European J Pharmacol* 43: 107—116, 1977
- 8) Worobetz LJ, Baker RJ, McCallum JA et al: The effect of naloxone, morphine and an enkephalin analogue on cholecystokinin octapeptide stimulated gallbladder emptying. *Am J Gas-*

- troenterol 77 : 509—511, 1982
- 9) Yau WM, Makhlof GM, Edwards LE et al : Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscle. *Gastroenterology* 65 : 451—456, 1973
 - 10) Amer MS : Studies with cholecystokinin in vitro. III. Mechanism of the effect on isolated rabbit gallbladder strips. *J Pharmacol Exp Ther* 183 : 527—534, 1972
 - 11) Behar J, Biancani P : Effects of cholecystokinin and the octapeptide of cholecystokinin on the feline sphincter of oddi and gallbladder. *J Clin Invest* 66 : 1231—1239, 1980
 - 12) Takahashi I, Suzuki T, Aizawa I et al : Comparizon of gallbladder contraction induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology* 82 : 419—424, 1982
 - 13) 高橋 徳, 山村武平, 神頭 勝ほか : Cholecystokinin octapeptide のヒト胆のうでの作用点—in vivo および in vitro での検討. *医のあゆみ* 132 : 452—453, 1985
 - 14) 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
 - 15) 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. *医学のあゆみ* 128 : 731—732, 1984
 - 16) Polak JM, Sullivan SN, Bloom SR et al : Enkephalin-like immunoreactivity in the human gastrointestinal tract. *Lancet* 2 : 972—974, 1977
 - 17) Bartho L, Sebok B, Szolcasanyl J et al : Indirect evidence for the inhibition of enteric substance P neurons by opiate agonists but not by capsaicin. *European J Pharmacol* 77 : 273—279, 1982
 - 18) Hopman WPM, Jansen JBMJ, Lamers CBHW et al : Plasma cholecystokinin response to oral fat in patients with Billroth I and Billroth II Gastrectomy. *Ann Surg* 199 : 276—280, 1984
 - 19) Bloom SR, Joffe SH, Polak JM : Effect of somatostatin on pancreatic and biliary function. *Gut* 16 : 836—837, 1975
 - 20) Adrian TE, Mitchener P, Sagor GR et al : Effects of pancreatic polypeptide on gallbladder pressure and hepatic bile secretion. *Am J Physiol* 243 : G204—207, 1982
 - 21) Sundler F, Almetts J, Hakanson R et al : VIP innervation of the gallbladder. *Gastroenterology* 72 : 1375—1377, 1977
 - 22) Laugier R, Sarles H : Action of oleic acid on the exocrine pancreatic secretion of the conscious rat : Evidence for an anticholecystokinin-pancreozymin factor. *J Physiol* 271 : 81—92, 1977
-